УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **123362** (13) **C2**

(51) МПК

C07D 403/12 (2006.01)
C07D 231/12 (2006.01)
C07D 231/56 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 237/14 (2006.01)
C07D 407/04 (2006.01)
C07D 407/12 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 249/12 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07F 7/08 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО "УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ"

UA 123362 C2

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: **a 2018 02822**

(22) Дата подання заявки: **01.09.2016**

(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: **25.03.2021**

(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **15183953.7, 15197364.1**

(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **04.09.2015, 01.12.2015**

(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **EP, EP**

(41) Публікація відомостей про заявку: **25.06.2018, Бюл.№ 12**

(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: **24.03.2021, Бюл.№ 12**

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору PCT: **PCT/EP2016/070561, 01.09.2016**

(72) Винахідник(и):
Херт Жером (CH),
Хунцикер Даніель (CH),
Кюне Хольгер (CH),
Любберс Томас (CH),
Мартін Райнер Е. (CH),
Маттей Патріціо (CH),
Найдхарт Вернер (CH),
Ріхтер Ханс (CH),
Рудольф Маркус (CH),
Пінар Еммануель (CH)

(73) Володілець (володільці):
Ф. ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ,
Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland (CH)

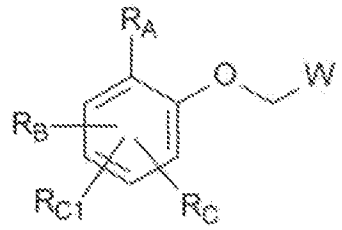
(74) Представник:
Новікова Лідія Аркадіївна, реєстр. №36

(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
WO 2015/008230 A1 (NOVARTIS AG [CH]; BEATTIE DAVID [GB]; BEATTIG URS [GB]; LEGRAND DARREN), 22.01.2015
WO 2013/054185 A1 (PFIZER [US]), 18.04.2013
HARALD M. H. G. ALBERS ET AL., "Discovery and Optimization of Boronic Acid Based Inhibitors of Autotaxin", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, (08.07.2010), vol. 53, no. 13, doi:10.1021/jm1005012, ISSN 0022-2623, pages 4958 - 4967
Tippe, Andrzej; Ejmocki, Zdzislaw, "Use of phenoxyalkanoic acid esters for synthesis of 1,3-butane- and 1,3-pentanediones", CAPLUS, CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US, (1993), Database accession no. 1994:483155, XP002762777, RN156411-73-3, 156411-74-4

(54) ФЕНОКСИМЕТИЛЬНІ ПОХІДНІ

(57) Реферат:

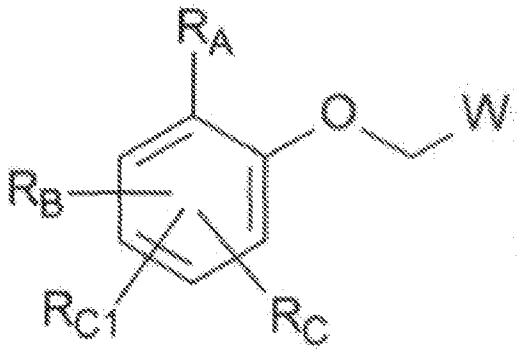
У даному винаході запропоновані нові сполуки, які мають загальну формулу (I):



(I)

,

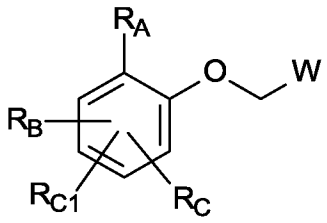
де R_A, R_B, R_C, R_{C1} і W є такими, як визначено тут, композиції, що включають зазначені сполуки та способи застосування зазначених сполук.



(I)

Даний винахід відноситься до органічних сполук, що застосовуються для терапії або профілактики у ссавців, і, зокрема, до інгібіторів аутотаксину (ATX), які є інгібіторами продукції лізофосфатидилової кислоти (LPA) і, таким чином, модуляторами рівнів LPA і асоційованого сигналінгу, для лікування або профілактики захворювань нирок, захворювань печінки, запальних станів, захворювань нервової системи, захворювань дихальної системи, судинних і серцево-судинних захворювань, фіброзних захворювань, раку, очних захворювань, метаболічних порушень, холестатичної та інших форм хронічного свербіння і гострого і хронічного відторгнення трансплантата органів.

В даному винаході запропоновані нові сполуки формули (I)



(I)

де

R_A вибраний з групи, що складається з наступних:

i) C_1-C_6-алкіл,

ii) ціано-C_1-C_6-алкіл,

iii) C_3-C_8-циклоалкіл,

iv) гало-C_1-C_6-алкокси,

v) гало-C_1-C_6-алкіл,

vi) арил, заміщений R_G, R_{G1} і R_{G2},

vii) гетероциклоалкіл, заміщений R_G, R_{G1} і R_{G2}, і

viii) гетероарил, заміщений R_G, R_{G1} і R_{G2};

R_B вибраний з групи, що складається з з наступних:

i) C_1-C_6-алкіл,

ii) C_3-C_8-циклоалкіл,

iii) C_1-C_6-алкілсульфоніл,

iv) C_3-C_8-циклоалкілсульфоніл,

v) C_1-C_6-алкілсульфоніламіно,

vi) C_3-C_8-циклоалкілсульфоніламіно,

vii) амінокарбоніл,

viii) ціано,

ix) галоген,

x) гало-C_1-C_6-алкокси,

xi) гало-C_1-C_6-алкіл,

xii) гетероциклоалкіл, і

xiii) гетероарил, заміщений одним H, C_1-C_6-алкілом або триалкілсиліл-C_1-C_6-алкокси-C_1-C_6-алкілом;

R_C і R_{C1} незалежно вибрані з групи, що складається з наступних:

i) H,

ii) C_1-C_6-алкіл,

iii) C_3-C_8-циклоалкіл,

iv) гало-C_1-C_6-алкокси,

v) гало-C_1-C_6-алкіл, і

vi) галоген;

або R_B і R_C, разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють кільцеву систему, вибрану з групи, що складається з наступних:

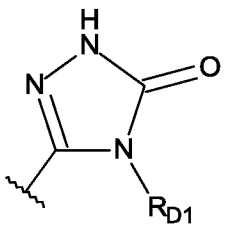
i) C_3-C_8-циклоалкіл, заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з H, C_1-C_6-алкілу, гало-C_1-C_6-алкокси, гало-C_1-C_6-алкілу і C_3-C_8-циклоалкілу,

ii) гетероциклоалкіл, заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з H, C_1-C_6-алкілу, гало-C_1-C_6-алкокси, гало-C_1-C_6-алкілу і C_3-C_8-циклоалкілу,

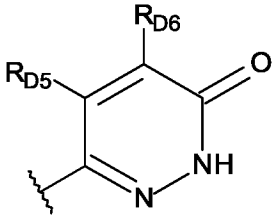
iii) арил, заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з H, галогену, C_1-C_6-алкілу, гало-C_1-C_6-алкокси, гало-C_1-C_6-алкілу і C_3-C_8-циклоалкілу, і

iv) гетероарил, заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з H, галогену, C_1-C_6-алкілу, гало-C_1-C_6-алкокси, гало-C_1-C_6-алкілу і C_3-C_8-циклоалкілу;

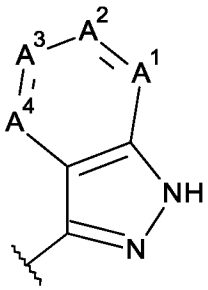
W вибраний з кільцевих систем A, B, C, D, E, F і G;



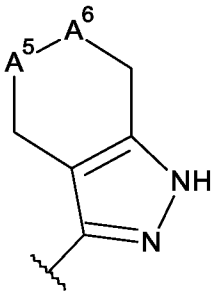
A ;



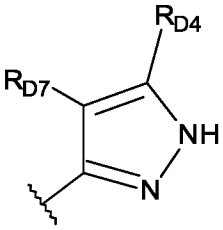
B ;



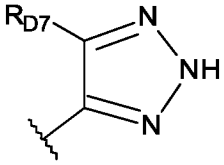
C ;



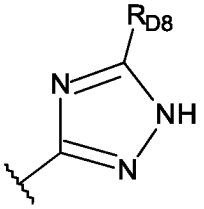
D ;



E ;



F ;



G ;

A^1, A^3 і A^4 являють собою -CH- і A^2 являє собою -CR_{D2}-,

A^1 являє собою -N-, A^2 являє собою -CR_{D2}-, A^3 являє собою -CH- або -N-, і A^4 являє собою -CH-,

A^1, A^3 і A^4 являють собою -CH- і A^2 являє собою -N-,

A^1, A^2 і A^4 являють собою -CH- і A^3 являє собою -N-, або

A^1 і A^3 являють собою -CH-, A^2 являє собою -CR_{D2}- і A^4 являє собою -N-;

один з A^5 і A^6 являє собою -NR_{D3}-, а інший являє собою -CR_LR_M-;

R_{D1} вибраний з групи, що складається з наступних:

i) H,

ii) C_1-C_6-алкіл,

iii) гало-C_1-C_6-алкокси,

iv) гало-C_1-C_6-алкіл, і

v) C_3-C_8-циклоалкілу;

R_{D2} вибраний з групи, що складається з наступних:

i) H,

ii) галоген,

iii) C_1-C_6-алкокси-C_1-C_6-алкілкарбоніл,

iv) C_1-C_6-алкоксикарбоніл,

v) C_1-C_6-алкілкарбоніл,

vi) C_3-C_8-циклоалкілкарбоніл,

vii) C_1-C_6-алкіл,

viii) C_3-C_8-циклоалкіл,

ix) гідрокси-C_1-C_6-алкокси,

x) гідрокси-C_1-C_6-алкіл(C_1-C_6-алкіл)аміно,
xi) гідрокси-C_1-C_6-алкіламіно,
xii) гідрокси-C_1-C_6-алкіл,
xiii) дигідрокси-C_1-C_6-алкокси,
xiv) дигідрокси-C_1-C_6-алкіл(C_1-C_6-алкіл)аміно,
xv) дигідрокси-C_1-C_6-алкіламіно,
xvi) дигідрокси-C_1-C_6-алкіл,
xvii) гало-C_1-C_6-алкокси,
xviii) гало-C_1-C_6-алкіл,
xix) гетероциклоалкіл,
xx) гетероциклоалкілкарбоніл, і
xxi) амінокарбоніл, заміщений по атому азоту одним або двома незалежно вибраними C_1-C_6-алкілами;

R_{D3} вибраний з групи, що складається з наступних:
i) H,
ii) C_1-C_6-алкокси-C_1-C_6-алкілкарбоніл,
iii) C_1-C_6-алкоксикарбоніл,
iv) C_1-C_6-алкілкарбоніл,
v) C_3-C_8-циклоалкілкарбоніл,
vi) C_1-C_6-алкіл,
vii) C_3-C_8-циклоалкіл,
viii) гало-C_1-C_6-алкокси,
ix) гало-C_1-C_6-алкіл,
x) гідрокси-C_1-C_6-алкіл, і
xi) дигідрокси-C_1-C_6-алкіл,

R_{D4} вибраний з групи, що складається з наступних:
i) H,
ii) C_1-C_6-алкокси-C_1-C_6-алкілкарбоніл,
iii) C_1-C_6-алкоксикарбоніл,
iv) C_1-C_6-алкілкарбоніл,
v) C_3-C_8-циклоалкілкарбоніл,
vi) C_1-C_6-алкіл,
vii) C_3-C_8-циклоалкіл,
viii) гало-C_1-C_6-алкокси,
ix) гало-C_1-C_6-алкіл,
x) гетероциклоалкілкарбоніл,
xi) амінокарбоніл, заміщений по атому азоту одним або двома незалежно вибраними C_1-C_6-алкілами, і
xii) арил, заміщений одним-трьома замісниками, незалежно вибраними з H, C_1-C_6-алкілу, C_3-C_8-циклоалкілу, гало-C_1-C_6-алкілу і гало-C_1-C_6-алкокси;

R_{D5}, R_{D6}і R_{D7} незалежно вибрані з групи, що складається з наступних:
i) H,
ii) C_1-C_6-алкіл,
iii) C_1-C_6-алкокси
iv) гало-C_1-C_6-алкокси,
v) гало-C_1-C_6-алкіл,
vi) C_3-C_8-циклоалкіл, і
vii) C_3-C_8-циклоалкокси;

R_{D8} вибраний з групи, що складається з наступних:
i) H,
ii) C_1-C_6-алкіл,
iii) C_1-C_6-алкокси,
iv) гало-C_1-C_6-алкокси,
v) гало-C_1-C_6-алкіл,
vi) C_3-C_8-циклоалкіл,
vii) C_1-C_6-алкокси-C_1-C_6-алкілкарбоніл,
viii) C_1-C_6-алкоксикарбоніл,
ix) C_1-C_6-алкілкарбоніл,
x) C_3-C_8-циклоалкілкарбоніл,
xi) гетероциклоалкілкарбоніл, і

xii) амінокарбоніл, заміщений по атому азоту одним або двома незалежно вибраними C_1-C_6-алкілами;

R_G вибраний з групи, що складається з наступних:

i) H,

ii) C_1-C_6-алкокси,

iii) C_1-C_6-алкокси-C_1-C_6-алкілкарбоніламіно-C_1-C_6-алкіл,

iv) C_1-C_6-алкокси-C_1-C_6-алкілкарбоніл(C_1-C_6-алкіл)аміно-C_1-C_6-алкіл,

v) C_1-C_6-алкоксикарбоніл,

vi) C_1-C_6-алкіл,

vii) C_1-C_6-алкілсульфоніл,

viii) C_3-C_8-циклоалкілсульфоніл,

ix) карбокси,

x) ціано,

xi) C_3-C_8-циклоалкіл,

xii) C_3-C_8-циклоалкокси,

xiii) C_3-C_8-циклоалкілкарбоніламіно-C_1-C_6-алкіл,

xiv) C_3-C_8-циклоалкілкарбоніл(C_1-C_6-алкіл)аміно-C_1-C_6-алкіл,

xv) C_1-C_6-алкілкарбоніламіно-C_1-C_6-алкіл,

xvi) C_1-C_6-алкілкарбоніл(C_1-C_6-алкіл)аміно-C_1-C_6-алкіл,

xvii) гало-C_1-C_6-алкіл,

xviii) гало-C_1-C_6-алкокси,

xix) галоген,

xx) гідрокси,

xxi) амінокарбоніл, заміщений по атому азоту R_N і R_O,

xxii) амінокарбоніл-C_1-C_6-алкокси, заміщений по атому азоту R_N і R_O,

xxiii) гетероарил, заміщений одним H, C_1-C_6-алкілом, C_3-C_8-циклоалкілом, гало-C_1-C_6-алкілом, гало-C_1-C_6-алкокси,бензилом або арилом, дебензил і арил заміщені одним-трьома замісниками, незалежно вибраними з H, C_1-C_6-алкілу, C_3-C_8-циклоалкілу, гало-C_1-C_6-алкілу і гало-C_1-C_6-алкокси,

xxiv) гетероциклоалкіл-C_1-C_6-алкокси, заміщений одним H, C_1-C_6-алкілом, C_3-C_8-циклоалкілом, гало-C_1-C_6-алкілом, гало-C_1-C_6-алкокси, бензилом або арилом, дебензил і арил заміщені одним-трьома замісниками, незалежно вибраними з H, C_1-C_6-алкілу, C_3-C_8-циклоалкілу, гало-C_1-C_6-алкілу і гало-C_1-C_6-алкокси, і

xxv)гетероциклоалкіл-C_1-C_6-алкіл, заміщений одним H, C_1-C_6-алкілом, C_3-C_8-циклоалкілом, гало-C_1-C_6-алкілом, гало-C_1-C_6-алкокси, бензилом або арилом, дебензил і арил заміщені одним-трьома замісниками, незалежно вибраними з H, C_1-C_6-алкілу, C_3-C_8-циклоалкілу, гало-C_1-C_6-алкілу і гало-C_1-C_6-алкокси;

R_{G1} і R_{G2} незалежно вибрані з групи, що складається з наступних:

i) H,

ii) галоген,

iii) C_1-C_6-алкіл,

iv) C_3-C_8-циклоалкіл,

v) гало-C_1-C_6-алкокси, і

vi) гало-C_1-C_6-алкіл;

R_L і R_M незалежно вибрані з групи, що складається з наступних:

i) H, і

ii) C_1-C_6-алкіл;

R_N вибраний з групи, що складається з наступних:

i) H,

ii) C_1-C_6-алкокси,

iii) C_1-C_6-алкокси-C_1-C_6-алкіл,

iv) C_1-C_6-алкоксикарбоніл-C_1-C_6-алкіл,

v) C_1-C_6-алкіл,

vi) карбокси-C_1-C_6-алкіл,

vii) C_3-C_8-циклоалкіл,

viii) C_3-C_8-циклоалкіл-C_1-C_6-алкіл,

ix) гідрокси-C_1-C_6-алкіл,

x) феніл, і

xi) гетероарил-C_1-C_6-алкіл;

R_O вибраний з групи, що складається з наступних:

i) H, і

ii) C_1-C_6-алкіл;

або R_N і R_Oразом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклоалкіл;

або їх фармацевтично прийнятні солі.

Аутотаксин (ATX) являє собою секретований фермент, також званий ектонуклеотидна пірофосфатаза/фосфодіестераза 2 або лізофосфоліпаза D, яка важлива для конвертації лізофосфатидилхоліну (LPC) в біоактивну сигнальну молекулу лізофосфатидилової кислоти (LPA). Було показано, що рівні LPA в плазмі добре корелюють з активністю ATX і, отже, передбачається, що ATX є важливим джерелом позаклітинної LPA. Ранні експерименти з прототипами інгібіторів ATX показали, що така сполука здатна інгібувати синтезуючу активність LPA в плазмі мишей. Робота, виконана в 1970-х і початку 1980-х показала, що LPA може викликати широкий діапазон клітинних відповідей; включаючи скорочення гладком'язових клітин, активацію тромбоцитів, клітинну проліферацію, хемотаксис та інші. LPA опосередковує свої ефекти через сигналінг до деяких рецепторів, зв'язаних з G-білком (GPCRs); перші члени були спочатку позначені як рецептори Edg (ген диференціювання ендотеліальних клітин) або ген-1 вентрикулярної зони (vzg-1), проте в даний час називаються рецепторами LPA. Класична група в даний час складається з LPA1/Edg-2/VZG-1, LPA2/Edg-4 і LPA3/Edg-7. Нещодавно було описано три додаткові LPA рецептори LPA4/p2y9/GPR23, LPA5/GPR92 і LPA6/p2Y5, які більш тісно пов'язані з нуклеотид-селективними пуринергічними рецепторами, ніж з класичними рецепторами LPA1-3. Сигнальна вісь ATX-LPA залучена в великий діапазон фізіологічних і патофізіологічних функцій, включаючи, наприклад, функції нервової системи, розвиток судин, серцево-судинну фізіологію, репродукцію, функціонування імунної системи, хронічне запалення, метастазування і прогресування пухлин, фіброз органів, а також ожиріння та/або інші хвороби обміну речовин, такі як цукровий діабет. Таким чином, збільшена активність ATX та/або збільшений рівень LPA, змінює експресію рецепторів LPA і змінені відповіді на LPA можуть сприяти ініціації, прогресуванню та/або розвитку деяких різних патофізіологічних станів, пов'язаних з віссю ATX/LPA.

Відповідно до даного винаходу, сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі і ефіри можуть бути використані для лікування або профілактики захворювань, порушень або станів, які асоційовані з активністю аутотаксину та/або біологічною активністю лізофосфатидилової кислоти (LPA).

Сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі і ефіри, розкриті тут, інгібують активність аутотаксину і, таким чином, інгібують продукцію LPA і модулюють рівні LPA і асоційований сигналінг. Інгібітори аутотаксину, описані тут, застосовуються як агенти для лікування або запобігання захворювань або станів, при яких активність ATX та/або сигналінг LPA бере участь, залучений в етіологію або патологію захворювання, або іншим чином асоційований з щонайменше одним симптомом захворювання. Ось ATX-LPA залучена, наприклад, в ангіогенез, хронічне запалення, аутоімунні захворювання, фіброзні захворювання, пухлини і метастазування і прогресування раку, очні захворювання, захворювання обміну речовин, такі як ожиріння та/або цукровий діабет, стани, такі як холестатичний або інші форми хронічного свербіння, а також гостре або хронічне відторгнення трансплантата органів.

Об'єктами даного винаходу є сполуки формули (I) та їх вищевказані солі і ефіри та їх застосування як терапевтично активних речовин, спосіб виробництва зазначених сполук, проміжних сполук, фармацевтичних композицій, лікарських засобів, що містять зазначені сполуки, їх фармацевтично прийнятні солі або ефіри, застосування зазначених сполук, солей або ефірів для лікування або профілактики порушень або станів, які асоційовані з активністю ATX та/або біологічною активністю лізофосфатидилової кислоти (LPA), зокрема для лікування або профілактики захворювань нирок, захворювань печінки, запальних станів, захворювань нервової системи, захворювань дихальної системи, судинних і серцево-судинних захворювань, фіброзних захворювань, раку, очних захворювань, метаболічних порушень, холестатичної або інших форм хронічного свербіння, і гострого або хронічного відторгнення трансплантата органів, і застосування зазначених сполук, солей або ефірів для одержання лікарських засобів для лікування або профілактики захворювань нирок, захворювань печінки, запальних станів, захворювань нервової системи, захворювань дихальної системи, судинних і серцево-судинних захворювань, фіброзних захворювань, раку, очних захворювань, метаболічних порушень, холестатичної і інших форм хронічного свербіння і гострого і хронічного відторгнення трансплантата органів. Більш конкретно, сполуки формули (I) та їх вищезгадані солі і ефіри, та їх застосування як терапевтично активних речовин, спосіб одержання зазначених сполук, проміжні сполуки, фармацевтичні композиції, лікарські засоби, що містять зазначені сполуки, їх фармацевтично прийнятні солі або ефіри для лікування або профілактики очних захворювань,

зокрема глаукоми.

Термін "C_{1-6}-алкокси" означає групу формули-O-R ', де R' являє собою C_{1-6}-алкільну групу. Приклади C_{1-6}-алкоксигрупи включають метокси, етокси, н-пропокси, ізопропокси, н-бутокси, ізобутокси і трет-бутокси. Конкретними прикладами є метокси та ізопропокси.

Термін "C_{1-6}-алкокси-C_{1-6}-алкіл" означає C_{1-6}-алкільну групу, де щонайменше один з атомів водню C_{1-6}-алкільної групи замінено на C_{1-6}-алкокси групу. Конкретними прикладами є метоксиметил, метоксіетил, етоксиметил, етоксіетил, ізо-пропоксиметил і ізо-пропоксіетил. Конкретний приклад являє собою метоксіетил.

Термін "C_1-C_6-алкокси-C_1-C_6-алкілкарбоніл(C_1-C_6-алкіл)аміно-C_1-C_6-алкіл" означає аміно-C_1-C_6-алкіл, де атом азоту заміщений C_1-C_6-алкільною групою і C_1-C_6-алкокси-C_1-C_6-алкілкарбонільною групою. Конкретним прикладом є амінометил, де атом азоту заміщений метилом і метоксиметилкарбонілом.

Термін "C_1-C_6-алкокси-C_1-C_6-алкілкарбоніл" означає групу формули -C(O)-R', де R' являє собою C_1-C_6-алкокси-C_1-C_6-алкільну групу. Приклади C_1-C_6-алкокси-C_1-C_6-алкілкарбонільної групи включають групи, де R' являє собою метоксиметил, метоксіетил, етоксиметил, етоксіетил, ізо-пропоксиметил та ізо-пропоксіетил. Конкретним прикладом є група, де R' являє собою метоксиметил.

Термін "C_1-C_6-алкокси-C_1-C_6-алкілкарбоніламіно-C_1-C_6-алкіл" означає аміно-C_1-C_6-алкільну групу, де атом азоту заміщений H і C_1-C_6-алкокси-C_1-C_6-алкілкарбонільною групою. Конкретним прикладом є амінометил, де атом азоту заміщений H і метоксиметилкарбонілом.

Термін "C_1-C_6-алкоксикарбоніл-C_1-C_6-алкіл" означає C_{1-6}-алкільну групу, де щонайменше один з атомів водню C_{1-6}-алкільної групи замінено на C_1-C_6-алкоксикарбонільну групу. Конкретними прикладами є групи, де C_1-C_6-алкоксикарбонільна група являє собою метоксикарбоніл або етоксикарбоніл і C_{1-6}-алкільна групая вляє собою метил або етил. Більш конкретними прикладами є метоксіоксопропіл і етоксіоксоетил.

Термін "C_1-C_6-алкоксикарбоніл" означає групу формули -C(O)-R', де R' являє собою C_1-C_6-алкокси групу. Приклади C_1-C_6-алкоксикарбонільної групи включають групи, де R' являє собою метокси, етокси, n-пропокси, ізопропокси, n-бутокси, ізобутокси і трет-бутокси. Конкретним прикладом є групи, де R' являє собою метокси або трет-бутокси.

Термін "C_{1-6}-алкіл" означає моновалентну лінійну або розгалужену насичену вуглеводневу групу з 1-6 атомів вуглецю. Приклади C_{1-6}-алкілу включають метил, етил, пропіл, ізопропіл, n-бутил, ізо-бутил, втор-бутил, трет-бутил і пентил. Конкретні алкільні групи включають метил, ізопропіл і трет-бутил.

Термін "C_1-C_6-алкілкарбоніл(C_1-C_6-алкіл)аміно-C_1-C_6-алкіл" означає аміно-C_1-C_6-алкіл, де атом азоту заміщений C_1-C_6-алкільною групою і C_1-C_6-алкілкарбонільною групою. Конкретним прикладом є амінометил, де атом азоту заміщений метилом і метилкарбонілом або етилкарбонілом.

Термін "C_1-C_6-алкілкарбоніл" означає групу формули -C(O)-R', де R' являє собою C_1-C_6-алкільну групу. Приклади C_1-C_6-алкілкарбонільної групи включають групи, де R' являє собою метокси, етокси, н-пропокси, ізопропокси, н-бутокси, ізобутокси і трет-бутокси. Конкретним прикладом є група, де R' являє собою метил.

Термін "C_1-C_6-алкілкарбоніламіно-C_1-C_6-алкіл" означає аміно-C_1-C_6-алкіл, де атом азоту заміщений H і C_1-C_6-алкілкарбонільною групою. Конкретним прикладом є амінометил, де атом азоту заміщений H і метилкарбонілом або етилкарбонілом.

Термін "C_1-C_6-алкілсульфоніл" означає групу формули -$S(O)_2$-R', де R' являє собою C_1-C_6-алкільну групу. Конкретним прикладом є група, де R' являє собою метил.

Термін "C_1-C_6-алкілсульфоніламіно" означає групу формули -NH-$S(O)_2$-R', де R' являє собою C_1-C_6-алкільну групу. Конкретним прикладом є група, де R' являє собою метил.

Термін "аміно" означає групу -NH_2.

Термін "аміноалкіл" означає C_{1-6}-алкільну групу, де один з атомів водню C_{1-6}-алкільної групи замінено на аміногрупу. Конкретними прикладами є амінометил, аміноетил, амінопропіл і амінобутил.

Термін "амінокарбоніл" означає групу формули -C(O)-NH_2.

Термін "амінокарбоніл-C_1-C_6-алкокси" означає C_{1-6}-алкокси групу, де один з атомів водню C_{1-6}-алкокси групи замінено на амінокарбонільну групу. Конкретним прикладом є група, де C_{1-6}-алкокси група являє собою метокси.

Термін "арил" означає фенільну або нафтильну групу. Конкретний приклад являє собою феніл.

Термін "карбокси" означає групу-COOH.

Термін "карбокси-C_1-C_6-алкіл" означає C_{1-6}-алкільну групу, де один з атомів водню C_{1-6}-

алкільної групи замінено на карбокси групу. Конкретними прикладами є карбоксиметил і карбоксіетил.

Термін “ціано” означає -C≡N групу.

Термін “ціано-C_1-C_6-алкіл” означає C_{1-6}-алкільну групу, де один з атомів водню C_{1-6}-алкільної групи замінено на ціаногрупу. Конкретними прикладами є ціанометил, ціаноетил, ціанопропіл і ціанобутил. Конкретний приклад являє собою ціанопропіл.

Термін “C_{3-8}-циклоалкокси” означає групу формули -O-R’, де R’ являє собою C_{3-8}-циклоалкіл. Конкретним прикладом є група, де R’ являє собою циклопропіл.

Термін “C_{3-8}-циклоалкіл” означає моновалентну насичену моноциклічну або біциклічну вуглеводневу групу з 3-8 кільцевих атомів вуглецю. Біциклічна означає кільцеву систему, що складається з двох насичених карбоциклів, що мають два загальних атоми вуглецю. Прикладами моноциклічних циклоалкілів є циклопропіл, циклобутаніл, циклопентил, циклогексил або циклогептил. Прикладами біцикличних C_{3-8}-циклоалкілів є біцикло[2.2.1]гептаніл або біцикло[2.2.2]октаніл. Конкретними C_{3-8}-циклоалкільними групами є циклобутил, циклопропіл, циклопентил і циклогексил.

Конкретними прикладами“C_{3-8}-циклоалкілу”, утвореного замісниками R_B і R_C разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, є циклопентил або циклогексил, більш конкретно циклопентил.

Термін “C_{3-8}-циклоалкіл-C_{1-6}-алкіл” означає C_{1-6}-алкільну групу, де щонайменше один з атомів водню C_{1-6}-алкільної групи замінено на C_{3-8}-циклоалкільну групу. Конкретним прикладом є циклопропілметил.

Термін “C_3-C_8-циклоалкілкарбоніл(C_1-C_6-алкіл)аміно-C_1-C_6-алкіл” означає аміно-C_1-C_6-алкіл, де атом азоту заміщений C_1-C_6-алкільною групою і C_3-C_8-циклоалкілкарбонільною групою. Конкретним прикладом є амінометил, де атом азоту заміщений метилом і циклопропілкарбонілом.

Термін “C_3-C_8-циклоалкілкарбоніл” означає групу формули -C(O)-R’, де R’ являє собою C_3-C_8-циклоалкільну групу. Прикладами C_3-C_8-циклоалкілкарбонілу є групи, де R’ являє собою циклопропіл.

Термін “C_3-C_8-циклоалкілкарбоніламіно-C_1-C_6-алкіл” означає аміно-C_1-C_6-алкіл, де атом азоту заміщений H і C_3-C_8-циклоалкілкарбонільною групою. Конкретним прикладом є амінометил, де атом азоту заміщений H і циклопропілкарбонілом.

Термін “C_3-C_8-циклоалкілсульфоніл” означає групу формули -$S(O)_2$-R’, де R’ являє собою C_3-C_8-циклоалкільну групу. Прикладами C_3-C_8-циклоалкілсульфонілу є групи, де R’ являє собою циклопропіл.

Термін “C_3-C_8-циклоалкілсульфоніламіно” означає групу формули -NH-$S(O)_2$-R’, де R’ являє собою C_3-C_8-циклоалкільну групу. ПрикладамиC_3-C_8-циклоалкілсульфонілу є групи, де R’ являє собою циклопропіл.

Термін “дигідрокси-C_1-C_6-алкокси” означає C_{1-6}-алкокси групу, де два з атомів водню дигідрокси-C_1-C_6-алкокси групи, розташованих на різних атомах вуглецю, кожен замінений на гідроксигрупу. Конкретним прикладом є дигідроксипропокси. Додатковим конкретним прикладом є 2,3-дигідроксипропокси.

Термін “дигідрокси-C_1-C_6-алкіл” означає C_{1-6}-алкільну групу, де два з атомів водню C_{1-6}-алкільної групи, розташованих на різних атомах вуглецю, кожен замінений на гідроксигрупу. Конкретним прикладом є дигідроксипропіл. Додатковим конкретним прикладом є 2,3-дигідроксипропіл.

Термін “дигідрокси-C_1-C_6-алкіламіно” означає групу формули -NH-R’, де R’ являє собою дигідрокси-C_1-C_6-алкільну групу. Прикладами дигідрокси-C_1-C_6-алкіламіно є групи, де R’ являє собою дигідроксипропіл, більш конкретно 2,3-дигідроксипропіл.

Термін “дигідрокси-C_1-C_6-алкіл(C_1-C_6-алкіл)аміно” означає групу формули -NRR’, де R являє собою C_1-C_6-алкіл і R’ являє собою дигідрокси-C_1-C_6-алкільну групу. Прикладом дигідрокси-C_1-C_6-алкіл(C_1-C_6-алкіл)аміно є дигідроксипропіл(метил)аміно, додатковим конкретним прикладом є 2,3-дигідроксипропіл(метил)аміно.

Термін “гало-C_{1-6}-алкокси” означає C_{1-6}-алкокси групу, де щонайменше один з атомів водню C_1-C_6-алкокси групи замінений однаковими або різними атомами галогенів. Конкретними прикладами є дифторметокси, трифторметокси, дифторетокси і трифторетокси. Більш конкретним прикладом є трифторметокси.

Термін “галоген” і “гало” використовуються взаємозамінно тут і означають фтор, хлор, бром або йод. Конкретними галогенами є хлор і фтор.

Термін “гало-C_{1-6}-алкіл” означає C_{1-6}-алкільну групу, де щонайменше один з атомів водню C_{1-6}-алкільної групи однаковими або різними атомами галогенів. Конкретними прикладами є

дифторметил, трифторметил, дифторетил і трифторетил. Більш конкретний приклад являє собою трифторметил.

Термін “гетероарил”, самостійно або в комбінації, означає моновалентну ароматичну гетероциклічну моно- або біциклічну кільцеву системи з 5-12 кільцевих атомів, що містить 1, 2, 3 або 4 гетероатома, вибраних з N, O і S, кільцеві атоми, що залишилися, є вуглецем. Приклади гетероарильної групи включають піроліл, фураніл, тієніл, імідазоліл, оксазоліл, тіазоліл, триазоліл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, тетразоліл, піридиніл, піразиніл, піразоліл, піридиніл, піридазиніл, піримідиніл, триазиніл, азепініл, діазепініл, ізоксазоліл, бензофураніл, ізотіазоліл, бензотієніл, індоліл, ізоіндоліл, ізобензофураніл, бензімідазоліл, бензоксазоліл, бензоізоксазоліл, бензотіазол, бензоізотіазоліл, бензооксіазоліл, бензотіадіазоліл, бензотриазоліл, пуриніл, хінолініл, ізохінолініл, хіназолініл, хиноксалініл і бензотіофеніл. Конкретними гетероарил групами є піроліл, фураніл, тієніл, імідазоліл, оксазоліл, тіазоліл, триазоліл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, тетразоліл, піридиніл, піразиніл, піразоліл, піридазиніл, піримідиніл, ізоксазоліл, ізотіазоліл, бензофураніл і бензотіофеніл. Більш конкретними гетероарильними групами є бензоксазолоніл, імідазоліл, ізоксазоліл, оксазоліл, тіазоліл, оксадіазоліл, піразиніл, піразоліл, піридиніл і піримідиніл.

У разі замісника R_A, конкретними гетероарильними групами є бензоксазолоніл, імідазоліл, ізоксазоліл, оксазоліл, піразиніл, піразоліл, піридиніл і піримідиніл. Більш конкретними прикладами є ізоксазоліл і піридиніл.

У разі замісника R_B, конкретними гетероарильними групами є оксадіазоліл, імідазоліл, 1,3,4-оксазоліл і 1,2,4-оксазоліл.

Конкретним прикладом гетероциклоалкілу, утвореного замісниками R_B і R_C разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, є тіазоліл.

У разі замісника R_G, конкретними гетероарильними групами є ізоксазоліл, оксазоліл і піразоліл. Більш конкретними прикладами є ізоксазоліл і піразоліл.

Термін “гетероарил-C_1-C_6-алкіл” означає алкільну групу, де один з атомів водню C_1-C_6-алкільної групи замінено на гетероарильну групу.

У разі замісника R_N, конкретними гетероарилалкільними групами є піридинілалкіл і тіофенілалкіл, більш конкретно піридинілметил і тіофенілметил.

Термін "гетероциклоалкіл" самостійно або в комбінації означає одновалентну насичену або частково ненасичену моно- або біциклічну кільцеву систему з 4-9 кільцевих атомів, що містить 1, 2, або 3 кільцевих гетероатома, вибраних з N, O і S, інші кільцеві атоми є вуглецями. Біциклічний означає такий, що складається з двох насичених циклів з двома загальними кільцевими атомами, тобто міст, що розділяє два кільця, являє собою або простий зв'язок, або ланцюг з одного або двох кільцевих атомів. Прикладами моноциклічних насичених гетероциклоалкілів є 4,5-дигідро-оксазоліл, оксетаніл, азетидиніл, піролідиніл, 2-оксо-піролідин-3-іл, тетрагідрофураніл, тетрагідро-тієніл, піразолідиніл, імідазолідиніл, оксазолідиніл, ізоксазолідиніл, тіазолідиніл, піперидиніл, тетрагідропіраніл, тетрагідротіопіраніл, піперазиніл, морфолініл, тіоморфолініл, 1,1-діоксо-тіоморфолін-4-іл, азепаніл, діазепаніл, гомопіперазиніл або оксазепаніл. Прикладами біцикличних насичених гетероциклоалкілів є 8-аза-біцикло[3.2.1]октил, хінуклідиніл, 8-оксо-3-аза-біцикло[3.2.1]октил, 9-аза-біцикло[3.3.1]ноніл, 3-окса-9-аза-біцикло[3.3.1]ноніл або 3-тіа-9-аза-біцикло[3.3.1]ноніл. Прикладами частково ненасичених гетероциклоалкілів є дигідрофурил, імідазолініл, дигідро-оксазоліл, тетрагідро-піридиніл або дигідропіраніл.

У разі замісника R_{D2}, конкретним прикладом гетероциклоалкілу є гідроксіазетидиніл, більш конкретно 3-гідроксіазетидин-1-іл.

У разі замісника R_A, конкретним прикладом гетероциклоалкілу є тетрагідропіраніл.

У разі замісника R_B, конкретним прикладом гетероциклоалкілу є морфолініл.

Конкретним прикладом гетероциклоалкілу, утвореного замісником R_N і R_O разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, є піперидиніл, морфолініл, піролідиніл і метилпіперазиноніл.

Термін “гетероциклоалкіл-C_1-C_6-алкокси” означає C_1-C_6-алкокси групу, де щонайменше один з атомів водню алкільної групи замінено на гетероциклоалкільну групу. Конкретними прикладами є тетрагідропіранілметокси і тетрагідрофуранілметокси.

Термін “гетероциклоалкіл-C_1-C_6-алкіл” означає C_1-C_6-алкільну групу, де щонайменше один з атомів водню C_1-C_6-алкільної групи замінено на гетероциклоалкільну групу. Конкертними прикладами гетероциклоалкіл-C_1-C_6-алкілу є групи, де гетероциклоалкільна група являє собою метилпіперазиндіоніл, піролідиноніл і оксазолідиноніл і де C_1-C_6-алкільна група являє собою метил.

Термін “гетероциклоалкілкарбоніл” означає групу формули -C(O)-R’, де R’ представляє гетероциклоалкільну групу. Прикладами гетероциклоалкілкарбонільної групи є групи, де R’

являє собою 4,5-дигідро-оксазоліл, оксетаніл, азетидиніл, піролідиніл, 2-оксо-піролідин-3-іл, тетрагідрофураніл, тетрагідротієніл, піразолідиніл, імідазолідиніл, піролідиніл, оксазолідиніл, ізоксазолідиніл, тіазолідиніл, піперидиніл, тетрагідропіраніл, тетрагідротіопіраніл, піперазиніл, морфолініл, тіоморфолініл, 1,1-діоксо-тіоморфолін-4-іл, азепаніл, діазепаніл, гомопіперазиніл, або оксазепаніл.

У разі замісника R_{D3}, конкретним прикладом гетероциклоалкілкарбонільної групи є група, де R' являє собою піролідиніл.

Термін "гідрокси" означає групу -OH.

Термін "гідрокси-C_{1-6}-алкокси" означає C_{1-6}-алкокси групу, де один з атомів водню C_{1-6}-алкокси замінений на гідрокси групу. Конкретними прикладами є гідроксіетокси і гідроксипропокси. Більш конкретним прикладом є гідроксіетокси.

Термін "гідрокси-C_{1-6}-алкіл" означає C_{1-6}-алкільну групу, де один з атомів водню C_{1-6}-алкільної групи замінено на гідрокси групу. Конкретними прикладами є гідроксиметил і гідроксіетил. Більш конкретним прикладом є гідроксіетил.

Термін "гідрокси-C_1-C_6-алкіламіно" означає групу формули -NH-R', де R' являє собою гідрокси-C_1-C_6-алкільну групу. Приклади гідрокси-C_1-C_6-алкіламіно включають групи, де R' являє собою гідроксіетил або гідроксипропіл. Конкретним прикладом є група, де R' - гідроксіетил.

Термін "гідрокси-C_1-C_6-алкіл(C_1-C_6-алкіл)аміно" означає групу формули -NRR', де R являє собою C_1-C_6-алкіл і R' являє собою гідрокси-C_1-C_6-алкільну групу. Приклади гідрокси-C_1-C_6-алкіл(C_1-C_6-алкіл)аміно груп включають групи, де R являє собою метил, етил, пропіл або ізопропіл і де R' являє собою гідроксіетил або гідроксипропіл. Конкретним прикладом є група, де R являє собою метил і R' являє собою гідроксіетил.

Термін "триалкілсиліл-C_1-C_6-алкокси-C_1-C_6-алкіл" означає C_1-C_6-алкіл, де один з атомів водню C_{1-6}-алкільної групи замінено на триалкілсиліл-C_1-C_6-алкокси. Конкретним прикладом є триметилсилілетоксиметил.

Термін "триалкілсиліл-C_1-C_6-алкокси" означає C_1-C_6-алкокси, де один з атомів водню C_{1-6}-алкокси групи замінено на триалкілсиліл. Конкретним прикладом є триметилсилілетоксил.

Термін "триалкілсиліл" означає групу формули-$Si(R')_3$, де кожний R' являє собою незалежно вибрану C_1-C_6-алкільну групу. Конкретним прикладом є групи, де R' являє собою метил, етил, пропіл, ізопропіл, n-бутил, ізо-бутил, втор-бутил, трет-бутил і пентил. Більш конкретними прикладами є групи, де всі R' є однаковими, більш конкретно, де R' являє собою метил.

Термін "фармацевтично прийнятні солі" відноситься до солей, які зберігають біологічну ефективність і властивості вільних основ або вільних кислот, які не є біологічно або іншим чином небажаними. Солі утворені з неорганічними кислотами, такими як соляна кислота, бромистоводнева кислота, сірчана кислота, азотна кислота, фосфорна кислота і т. п., переважно, соляна кислота, і органічними кислотами, такими як оцтова кислота, пропіонова кислота, гліколева кислота, піровиноградна кислота, щавлева кислота, малеїнова кислота, малонова кислота, бурштинова кислота, фумарова кислота, винна кислота, лимонна кислота, бензойна кислота, корична кислота, мигдальна кислота, метансульфонова кислота, етансульфонова кислота, п-толуолсульфонова кислота, саліцилова кислота, N-ацетилцистеїн і т. п. Крім того, ці солі можуть бути одержані шляхом додавання неорганічної основи або органічної основи до вільної кислоти. Солі, одержані з неорганічних основ включають, без обмеження, солі натрію, калію, літію, амонію, кальцію і магнію і т. п. Солі, одержані з органічних основ, включають, без обмеження, солі первинних, вторинних і третинних амінів, заміщених амінів, включаючи природні заміщені аміни, циклічні аміни і основні іонообмінні смоли, такі як ізопропіламін, триметиламін, діетиламін, триетиламін, трипропіламін, етаноламін, лізин, аргінін, N-етилпіперидин, піперидин, поліамінові смоли і т. п. Конкретними фармацевтично прийнятними солями сполук формули (I) є солі соляної кислоти, метансульфонової кислоти та лимонної кислоти.

"Фармацевтично прийнятні ефіри" означає, що сполуки загальної формули (I) можуть бути дериватизовані за функціональними групами з одержанням похідних, які здатні перетворитися назад в вихідні сполуки в умовах in vivo. Приклади таких сполук включають фізіологічно прийнятні і метаболічно лабільні ефірні похідні, такі як метоксиметилові ефіри, метилтіометилові ефіри і півалоїлоксиметилові ефіри. Додатково, будь-які фізіологічно прийнятні еквіваленти сполук загальної формули (I), аналогічні метаболічно лабільним ефірам, які здатні перетворюватися в вихідні сполуки загальної формули (I) in vivo, включені в об'єм даного винаходу.

Термін "захисна група" означає групу, яка селективно блокує реакційноздатну ділянку в багатофункціональній сполуці таким чином, що хімічна реакція може бути проведена селективно в іншій незахищеній реакційноздатній ділянці, в значенні зазвичай пов'язаних з нею

в синтетичної хімії. Захисні групи можуть бути видалені на відповідній стадії. Типові захисні групи являють собою аміно-захисні групи, карбокси-захисні групи або гідрокси-захисні групи. Конкретні захисні групи являють собою трет-бутоксикарбоніл (BOC), бензилоксикарбоніл (CBZ або Z), флуоренілметилоксикарбоніл (Fmoc) і бензил (Bn). Додатково конкретними захисними групами є трет-бутоксикарбоніл (BOC) і флуоренілметилоксикарбоніл (Fmoc). Більш конкретною захисною групою є трет-бутоксикарбонільна (BOC) група.

Скорочення мкМ означає мікромоль і є еквівалентним позначенню μM.

Скорочення мкл означає мікролітр і є еквівалентним позначенню uL.

Скорочення мкг означає мікрограм і є еквівалентним позначенню μg.

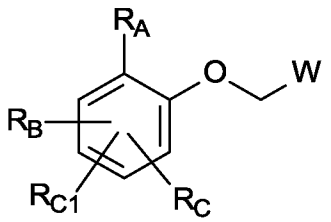
Сполука формули (I) може містити кілька асиметричних центрів і може бути присутньою у формі оптично чистих енантіомерів, сумішей енантіомерів, таких як, наприклад, рацемати, сумішей діастереоізомерів, діастереоізомерних рацематів або сумішей діастереоізомерних рацематів.

Згідно з правилами Кана - Інгольда - Прелога асиметричний атом вуглецю може бути "R" або "S" конфігурації.

Також втіленням даного винаходу є сполуки відповідно до формули (I), як тут описано, та їх фармацевтично прийнятні солі або ефіри, зокрема сполуки відповідно до формули (I), як тут описано, та їх фармацевтично прийнятні солі, більш конкретно сполуки відповідно до формули (I), як тут описано.

У конкретному втіленні даного винаходу запропоновані сполуки відповідно до формули (I) як тут описано, де

В даному винаході запропоновані нові сполуки формули (I)



(I)

де

R_A вибраний з групи, що складається з наступних:

i) C_1-C_6-алкіл,

ii) ціано-C_1-C_6-алкіл,

iii) C_3-C_8-циклоалкіл,

iv) гало-C_1-C_6-алкокси,

v) гало-C_1-C_6-алкіл,

vi) арил, заміщений R_G, R_{G1} і R_{G2},

vii) гетероциклоалкіл, заміщений R_G, R_{G1} і R_{G2}, і

viii) гетероарил, заміщений R_G, R_{G1} і R_{G2};

R_B вибраний з групи, що складається з наступних:

i) C_1-C_6-алкіл,

ii) C_3-C_8-циклоалкіл,

iii) C_1-C_6-алкілсульфоніл,

iv) C_3-C_8-циклоалкілсульфоніл,

v) C_1-C_6-алкілсульфоніламіно,

vi) C_3-C_8-циклоалкілсульфоніламіно,

vii) амінокарбоніл,

viii) ціано,

ix) галоген,

x) гало-C_1-C_6-алкокси,

xi) гало-C_1-C_6-алкіл,

xii) гетероциклоалкіл, і

xiii) гетероарил, заміщений одним H, C_1-C_6-алкілом або триалкілсиліл-C_1-C_6-алкокси-C_1-C_6-алкілом;

R_C і R_{C1} незалежно вибрані з групи, що складається з наступних:

i) H,

ii) C_1-C_6-алкіл,

iii) C_3-C_8-циклоалкіл,

iv) гало-C_1-C_6-алкокси,

v) гало-C_1-C_6-алкіл, і

vi) галоген;

або R_B і R_C разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють кільцеву систему, вибрану з групи, що складається з наступних:

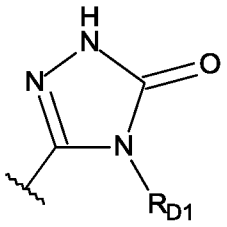
i) C_3-C_8-циклоалкіл, заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з H, C_1-C_6-алкілу, гало-C_1-C_6-алкокси, гало-C_1-C_6-алкілу і C_3-C_8-циклоалкілу,

ii) гетероциклоалкіл, заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з H, C_1-C_6-алкілу, гало-C_1-C_6-алкокси, гало-C_1-C_6-алкілу і C_3-C_8-циклоалкілу,

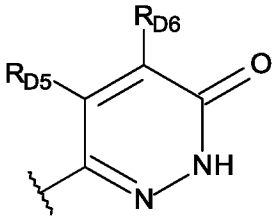
iii) арил, заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з H, галогену, C_1-C_6-алкілу, гало-C_1-C_6-алкокси, гало-C_1-C_6-алкілу і C_3-C_8-циклоалкілу, і

iv) гетероарил, заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з H, галогену, C_1-C_6-алкілу, гало-C_1-C_6-алкокси, гало-C_1-C_6-алкілу і C_3-C_8-циклоалкілу;

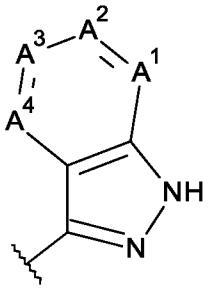
W вибраний з кільцевих систем A, B, C, D, E, F і G;



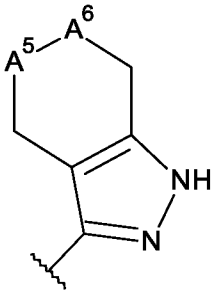
A ;



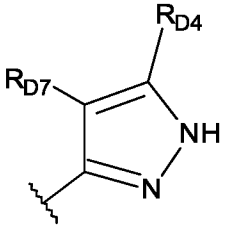
B ;



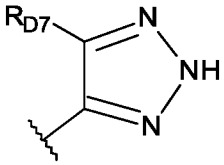
C ;



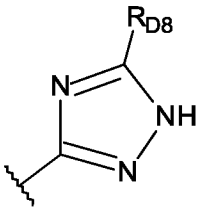
D ;



E ;



F ;



G ;

A^1, A^3 і A^4 являють собою -CH-, і A^2 являє собою -CR_{D2}-,

A^1 являє собою -N-, A^2 являє собою -CR_{D2}-, A^3 являє собою -CH- або -N-, і A^4 являє собою -CH-,

A^1, A^3 і A^4 являють собою -CH-, і A^2 являє собою -N-,

A^1, A^2 і A^4 являють собою -CH-, і A^3 являє собою -N-, або

A^1 і A^3 являють собою -CH-, A^2 являє собою -CR_{D2}- і A^4 являє собою -N-;

один з A^5 і A^6 являє собою -NR_{D3}-, а інший являє собою -CR_LR_M-;

R_{D1} вибраний з групи, що складається з наступних:

i) H,

ii) C_1-C_6-алкіл,

iii) гало-C_1-C_6-алкокси,
iv) гало-C_1-C_6-алкіл, і
v) C_3-C_8-циклоалкілу;
R_{D2} вибраний з групи, що складається з наступних:
i) H,
ii) галоген,
iii) C_1-C_6-алкокси-C_1-C_6-алкілкарбоніл,
iv) C_1-C_6-алкоксикарбоніл,
v) C_1-C_6-алкілкарбоніл,
vi) C_3-C_8-циклоалкілкарбоніл,
vii) C_1-C_6-алкіл,
viii) C_3-C_8-циклоалкіл,
ix) гідрокси-C_1-C_6-алкокси,
x) гідрокси-C_1-C_6-алкіл(C_1-C_6-алкіл)аміно,
xi) гідрокси-C_1-C_6-алкіламіно,
xii) гідрокси-C_1-C_6-алкіл,
xiii) дигідрокси-C_1-C_6-алкокси,
xiv) дигідрокси-C_1-C_6-алкіл(C_1-C_6-алкіл)аміно,
xv) дигідрокси-C_1-C_6-алкіламіно,
xvi) дигідрокси-C_1-C_6-алкіл,
xvii) гало-C_1-C_6-алкокси,
xviii) гало-C_1-C_6-алкіл,
xix) гетероциклоалкіл,
xx) гетероциклоалкілкарбоніл, і
xxi) амінокарбоніл, заміщений по атому азоту одним або двома незалежно вибраними C_1-C_6-алкілами;
R_{D3} вибраний з групи, що складається з наступних:
i) H,
ii) C_1-C_6-алкокси-C_1-C_6-алкілкарбоніл,
iii) C_1-C_6-алкоксикарбоніл,
iv) C_1-C_6-алкілкарбоніл,
v) C_3-C_8-циклоалкілкарбоніл,
vi) C_1-C_6-алкіл,
vii) C_3-C_8-циклоалкіл,
viii) гало-C_1-C_6-алкокси,
ix) гало-C_1-C_6-алкіл,
x) гідрокси-C_1-C_6-алкіл, і
xi) дигідрокси-C_1-C_6-алкіл,
R_{D4} вибраний з групи, що складається з наступних:
i) H,
ii) C_1-C_6-алкокси-C_1-C_6-алкілкарбоніл,
iii) C_1-C_6-алкоксикарбоніл,
iv) C_1-C_6-алкілкарбоніл,
v) C_3-C_8-циклоалкілкарбоніл,
vi) C_1-C_6-алкіл,
vii) C_3-C_8-циклоалкіл,
viii) гало-C_1-C_6-алкокси,
ix) гало-C_1-C_6-алкіл,
x) гетероциклоалкілкарбоніл, і
xi) амінокарбоніл, заміщений по атому азоту одним або двома незалежно вибраними C_1-C_6-алкілами;
R_{D5}, R_{D6} і R_{D7} незалежно вибрані з групи, що складається з наступних:
i) H,
ii) C_1-C_6-алкіл,
iii) C_1-C_6-алкокси,
iv) гало-C_1-C_6-алкокси,
v) гало-C_1-C_6-алкіл,
vi) C_3-C_8-циклоалкіл, і
vii) C_3-C_8-циклоалкокси;
R_{D8} вибраний з групи, що складається з наступних:

i) H,
ii) C_1-C_6-алкіл,
iii) C_1-C_6-алкокси
iv) гало-C_1-C_6-алкокси,
v) гало-C_1-C_6-алкіл,
vi) C_3-C_8-циклоалкіл,
vii) C_1-C_6-алкокси-C_1-C_6-алкілкарбоніл,
viii) C_1-C_6-алкоксикарбоніл,
ix) C_1-C_6-алкілкарбоніл,
x) C_3-C_8-циклоалкілкарбоніл,
xi) гетероциклоалкілкарбоніл, і
xii) амінокарбоніл, заміщений по атому азоту одним або двома незалежно вибраними C_1-C_6-алкілами;

R_G вибраний з групи, що складається з наступних:
i) H,
ii) C_1-C_6-алкокси,
iii) C_1-C_6-алкокси-C_1-C_6-алкілкарбоніламіно-C_1-C_6-алкіл,
iv) C_1-C_6-алкокси-C_1-C_6-алкілкарбоніл(C_1-C_6-алкіл)аміно-C_1-C_6-алкіл,
v) C_1-C_6-алкоксикарбоніл,
vi) C_1-C_6-алкіл,
vii) C_1-C_6-алкілсульфоніл,
viii) C_3-C_8-циклоалкілсульфоніл,
ix) карбокси,
x) ціано,
xi) C_3-C_8-циклоалкіл,
xii) C_3-C_8-циклоалкокси,
xiii) C_3-C_8-циклоалкілкарбоніламіно-C_1-C_6-алкіл,
xiv) C_3-C_8-циклоалкілкарбоніл(C_1-C_6-алкіл)аміно-C_1-C_6-алкіл,
xv) C_1-C_6-алкілкарбоніламіно-C_1-C_6-алкіл,
xvi) C_1-C_6-алкілкарбоніл(C_1-C_6-алкіл)аміно-C_1-C_6-алкіл,
xvii) гало-C_1-C_6-алкіл,
xviii) гало-C_1-C_6-алкокси,
xix) галоген,
xx) гідрокси,
xxi) амінокарбоніл, заміщений по атому азоту R_N і R_O,
xxii) амінокарбоніл-C_1-C_6-алкокси, заміщений по атому азоту R_N і R_O,
xxiii) гетероарил, заміщений одним H, C_1-C_6-алкілом, C_3-C_8-циклоалкілом, гало-C_1-C_6-алкілом, гало-C_1-C_6-алкокси, бензилом або арилом, де бензил і арил заміщені одним-трьома замісниками, незалежно вибраними з H, C_1-C_6-алкілу, C_3-C_8-циклоалкілу, гало-C_1-C_6-алкілу і гало-C_1-C_6-алкокси,
xxiv) гетероциклоалкіл-C_1-C_6-алкокси, заміщений одним H, C_1-C_6-алкілом, C_3-C_8-циклоалкілом, гало-C_1-C_6-алкілом, гало-C_1-C_6-алкокси, бензилом або арилом, де бензил і арил заміщені одним-трьома замісниками, незалежно вибраними з H, C_1-C_6-алкілу, C_3-C_8-циклоалкілу, гало-C_1-C_6-алкілу і гало-C_1-C_6-алкокси, і
xxv)гетероциклоалкіл-C_1-C_6-алкіл, заміщений одним H, C_1-C_6-алкілом, C_3-C_8-циклоалкілом, гало-C_1-C_6-алкілом, гало-C_1-C_6-алкокси, бензилом або арилом, де бензил і арил заміщені одним-трьома замісниками, незалежно вибраними з H, C_1-C_6-алкілу, C_3-C_8-циклоалкілу, гало-C_1-C_6-алкілу і гало-C_1-C_6-алкокси;

R_{G1} і R_{G2} незалежно вибрані з групи, що складається з наступних:
i) H,
ii) галоген,
iii) C_1-C_6-алкіл,
iv) C_3-C_8-циклоалкіл,
v) гало-C_1-C_6-алкокси, і
vi) гало-C_1-C_6-алкіл;

R_L і R_M незалежно вибрані з групи, що складається з наступних:
i) H, і
ii) C_1-C_6-алкіл;

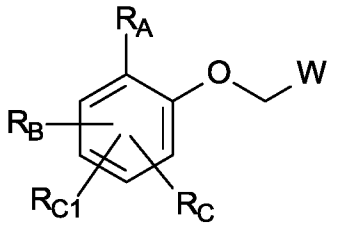
R_N вибраний з групи, що складається з наступних:
xii) H,

xiii) C_1-C_6-алкокси,
xiv) C_1-C_6-алкокси-C_1-C_6-алкіл,
xv) C_1-C_6-алкоксикарбоніл-C_1-C_6-алкіл,
xvi) C_1-C_6-алкіл,
xvii) карбокси-C_1-C_6-алкіл,
xviii) C_3-C_8-циклоалкіл,
xix) C_3-C_8-циклоалкіл-C_1-C_6-алкіл,
xx) гідрокси-C_1-C_6-алкіл,
xxi) феніл, і
xxii) гетероарил-C_1-C_6-алкіл;

R_O вибраний з групи, що складається з наступних:
i) H, і
ii) C_1-C_6-алкіл;

або R_N і R_O разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклоалкіл;
або їх фармацевтично прийнятні солі.

В іншому втіленні в даному винаході запропоновані нові сполуки формули (I)



(I)

де

R_A вибраний з групи, що складається з наступних:
i) C_1-C_6-алкіл,
ii) ціано-C_1-C_6-алкіл,
iii) C_3-C_8-циклоалкіл,
iv) гало-C_1-C_6-алкокси,
v) гало-C_1-C_6-алкіл,
vi) арил, заміщений R_G, R_{G1} і R_{G2},
vii) гетероциклоалкіл, заміщений R_G, R_{G1} і R_{G2}, і
viii) гетероарил, заміщений R_G, R_{G1} і R_{G2};

R_B вибраний з групи, що складається з наступних:
i) C_1-C_6-алкіл,
ii) C_3-C_8-циклоалкіл,
iii) C_1-C_6-алкілсульфоніл,
iv) C_3-C_8-циклоалкілсульфоніл,
v) C_1-C_6-алкілсульфоніламіно,
vi) C_3-C_8-циклоалкілсульфоніламіно,
vii) амінокарбоніл,
viii) ціано,
ix) галоген,
x) гало-C_1-C_6-алкокси,
xi) гало-C_1-C_6-алкіл,
xii) гетероциклоалкіл, і
xiii) гетероарил, заміщений одним H, C_1-C_6-алкілом або триалкілсиліл-C_1-C_6-алкокси-C_1-C_6-алкіл;

R_C і R_{C1} незалежно вибрані з групи, що складається з наступних:
i) H,
ii) C_1-C_6-алкіл,
iii) C_3-C_8-циклоалкіл,
iv) гало-C_1-C_6-алкокси,
v) гало-C_1-C_6-алкіл, і
vi) галоген;

або R_B і R_C разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють кільцеву систему, вибрану з групи, що складається з наступних:
i) C_3-C_8-циклоалкіл, заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з H,

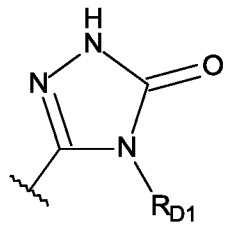
C_1-C_6-алкілу, гало-C_1-C_6-алкокси, гало-C_1-C_6-алкілу і C_3-C_8-циклоалкілу,

ii) гетероциклоалкіл, заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з H, C_1-C_6-алкілу, гало-C_1-C_6-алкокси, гало-C_1-C_6-алкілу і C_3-C_8-циклоалкілу,

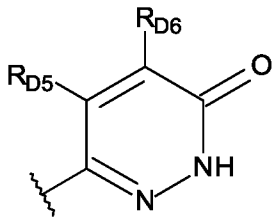
iii) арил, заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з H, галогену, C_1-C_6-алкілу, гало-C_1-C_6-алкокси, гало-C_1-C_6-алкілу і C_3-C_8-циклоалкілу, і

iv) гетероарил, заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з H, галогену, C_1-C_6-алкілу, гало-C_1-C_6-алкокси, гало-C_1-C_6-алкілу і C_3-C_8-циклоалкілу;

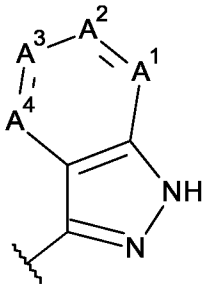
W вибраний з кільцевих систем A, B, C, D і E;



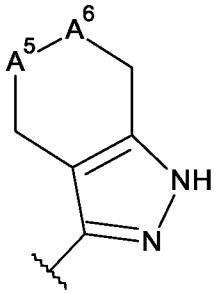
A ;



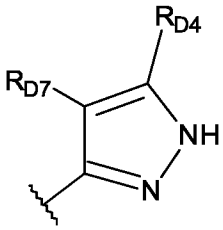
B ;



C ;



D ;



E ;

A^1, A^3 і A^4 являють собою -CH-, і A^2 являє собою -CR_{D2}-,

A^1 являє собою -N-, A^2 являє собою -CR_{D2}-, A^3 являє собою -CH- або -N-, і A^4 являє собою -CH-,

A^1, A^3 і A^4 являють собою -CH-, і A^2 являє собою -N-,

A^1, A^2 і A^4 являють собою -CH-, і A^3 являє собою -N-, або

A^1 і A^3 являють собою -CH-, A^2 являє собою -CR_{D2}-, і A^4 являє собою -N-;

один з A^5 і A^6 являє собою -NR_{D3}-, а інший являє собою -CR_LR_M-;

R_{D1} вибраний з групи, що складається з наступних:

i) H,

ii) C_1-C_6-алкіл,

iii) гало-C_1-C_6-алкокси,

iv) гало-C_1-C_6-алкіл, і

v) C_3-C_8-циклоалкілу;

R_{D2} вибраний з групи, що складається з наступних:

i) H,

ii) галоген,

iii) C_1-C_6-алкокси-C_1-C_6-алкілкарбоніл,

iv) C_1-C_6-алкоксикарбоніл,

v) C_1-C_6-алкілкарбоніл,

vi) C_3-C_8-циклоалкілкарбоніл,

vii) C_1-C_6-алкіл,

viii) C_3-C_8-циклоалкіл,

ix) гідрокси-C_1-C_6-алкокси,

x) гідрокси-C_1-C_6-алкіл(C_1-C_6-алкіл)аміно,

xi) гідрокси-C_1-C_6-алкіламіно,

xii) гідрокси-C_1-C_6-алкіл,
xiii) дигідрокси-C_1-C_6-алкокси,
xiv) дигідрокси-C_1-C_6-алкіл(C_1-C_6-алкіл)аміно,
xv) дигідрокси-C_1-C_6-алкіламіно,
xvi) дигідрокси-C_1-C_6-алкіл,
xvii) гало-C_1-C_6-алкокси,
xviii) гало-C_1-C_6-алкіл,
xix) гетероциклоалкіл,
xx) гетероциклоалкілкарбоніл, і
xxi) амінокарбоніл, заміщений по атому азоту одним або двома незалежно вибраними C_1-C_6-алкілами;

R_{D3} вибраний з групи, що складається з наступних:
i) H,
ii) C_1-C_6-алкокси-C_1-C_6-алкілкарбоніл,
iii) C_1-C_6-алкоксикарбоніл,
iv) C_1-C_6-алкілкарбоніл,
v) C_3-C_8-циклоалкілкарбоніл,
vi) C_1-C_6-алкіл,
vii) C_3-C_8-циклоалкіл,
viii) гало-C_1-C_6-алкокси,
ix) гало-C_1-C_6-алкіл,
x) гідрокси-C_1-C_6-алкіл, і
xi) дигідрокси-C_1-C_6-алкіл,

R_{D4} вибраний з групи, що складається з наступних:
i) H,
ii) C_1-C_6-алкокси-C_1-C_6-алкілкарбоніл,
iii) C_1-C_6-алкоксикарбоніл,
iv) C_1-C_6-алкілкарбоніл,
v) C_3-C_8-циклоалкілкарбоніл,
vi) C_1-C_6-алкіл,
vii) C_3-C_8-циклоалкіл,
viii) гало-C_1-C_6-алкокси,
ix) гало-C_1-C_6-алкіл,
x) гетероциклоалкілкарбоніл, і
xi) амінокарбоніл, заміщений по атому азоту одним або двома незалежно вибраними C_1-C_6-алкілами;

R_{D5}, R_{D6} і R_{D7} незалежно вибрані з групи, що складається з наступних:
i) H,
ii) C_1-C_6-алкіл,
iii) C_1-C_6-алкокси
iv) гало-C_1-C_6-алкокси,
v) гало-C_1-C_6-алкіл,
vi) C_3-C_8-циклоалкіл, і
vii) C_3-C_8-циклоалкокси,

R_G вибраний з групи, що складається з наступних:
i) H,
ii) C_1-C_6-алкокси,
iii) C_1-C_6-алкокси-C_1-C_6-алкілкарбоніламіно-C_1-C_6-алкіл,
iv) C_1-C_6-алкокси-C_1-C_6-алкілкарбоніл(C_1-C_6-алкіл)аміно-C_1-C_6-алкіл,
v) C_1-C_6-алкоксикарбоніл,
vi) C_1-C_6-алкіл,
vii) C_1-C_6-алкілсульфоніл,
viii) C_3-C_8-циклоалкілсульфоніл,
ix) карбокси,
x) ціано,
xi) C_3-C_8-циклоалкіл,
xii) C_3-C_8-циклоалкокси,
xiii) C_3-C_8-циклоалкілкарбоніламіно-C_1-C_6-алкіл,
xiv) C_3-C_8-циклоалкілкарбоніл(C_1-C_6-алкіл)аміно-C_1-C_6-алкіл,
xv) C_1-C_6-алкілкарбоніламіно-C_1-C_6-алкіл,

xvi) C_1-C_6-алкілкарбоніл(C_1-C_6-алкіл)аміно-C_1-C_6-алкіл,
xvii) гало-C_1-C_6-алкіл,
xviii) гало-C_1-C_6-алкокси,
xix) галоген,
xx) амінокарбоніл, заміщений по атому азоту R_N і R_O,
xxi) амінокарбоніл-C_1-C_6-алкокси, заміщений по атому азоту R_N і R_O,
xxii) гетероарил, заміщений одним H, C_1-C_6-алкілом, C_3-C_8-циклоалкілом, гало-C_1-C_6-алкілом, гало-C_1-C_6-алкокси, бензилом або арилом, де бензил і арил заміщені одним-трьома замісниками, незалежно вибраними з H, C_1-C_6-алкілу, C_3-C_8-циклоалкілу, гало-C_1-C_6-алкілу ігало-C_1-C_6-алкокси,
xxiii) гетероциклоалкіл-C_1-C_6-алкокси, заміщений одним H, C_1-C_6-алкілом, C_3-C_8-циклоалкілом, гало-C_1-C_6-алкілом, гало-C_1-C_6-алкокси, бензилом або арилом, де бензил і арил заміщені одним-трьома замісниками, незалежно вибраними з H, C_1-C_6-алкілу, C_3-C_8-циклоалкілу, гало-C_1-C_6-алкілу і гало-C_1-C_6-алкокси, і
xxiv) гетероциклоалкіл-C_1-C_6-алкіл, заміщений одним H, C_1-C_6-алкілом, C_3-C_8-циклоалкілом, гало-C_1-C_6-алкілом, гало-C_1-C_6-алкокси, бензилом або арилом, де бензил і арил заміщені одним-трьома замісниками, незалежно вибраними з H, C_1-C_6-алкілу, C_3-C_8-циклоалкілу, гало-C_1-C_6-алкілу і гало-C_1-C_6-алкокси;

R_{G1} і R_{G2} незалежно вибрані з групи, що складається з наступних:
i) H,
ii) галоген,
iii) C_1-C_6-алкіл,
iv) C_3-C_8-циклоалкіл,
v) гало-C_1-C_6-алкокси, і
vi) гало-C_1-C_6-алкіл;

R_L і R_M незалежно вибрані з групи, що складається з наступних:
i) H, і
ii) C_1-C_6-алкіл;

R_N вибраний з групи, що складається з наступних:
i) H,
ii) C_1-C_6-алкокси,
iii) C_1-C_6-алкокси-C_1-C_6-алкіл,
iv) C_1-C_6-алкоксикарбоніл-C_1-C_6-алкіл,
v) C_1-C_6-алкіл,
vi) карбокси-C_1-C_6-алкіл,
vii) C_3-C_8-циклоалкіл,
viii) C_3-C_8-циклоалкіл-C_1-C_6-алкіл,
ix) гідрокси-C_1-C_6-алкіл,
x) феніл, і
xi) гетероарил-C_1-C_6-алкіл;

R_O вибраний з групи, що складається з наступних:
i) H, і
ii) C_1-C_6-алкіл;

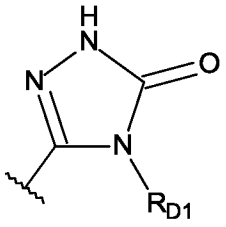
або R_N і R_O разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклоалкіл;
або їх фармацевтично прийнятні солі.

У конкретному втіленні даного винаходу запропоновані сполуки відповідно до формули (I) як тут описано, де

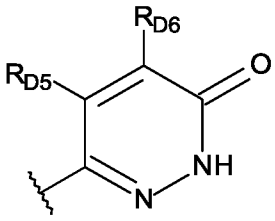
R_A вибраний з групи, що складається з наступних:
i) C_1-C_6-алкіл,
ii) ціано-C_1-C_6-алкіл,
iii) C_3-C_8-циклоалкіл,
iv) арил, заміщений R_G і R_{G1},
v) гетероциклоалкіл, заміщений R_G і R_{G1}, і
vi) гетероарил, заміщений R_G і R_{G1};

R_B вибраний з групи, що складається з наступних:
i) C_1-C_6-алкіл,
ii) C_1-C_6-алкілсульфоніл,
iii) C_1-C_6-алкілсульфоніламіно,
iv) амінокарбоніл,
v) ціано,

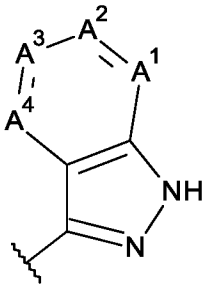
vi) галоген,
vii) гетероциклоалкіл, і
viii) гетероарил, заміщений одним H, C_1-C_6-алкілом або триалкілсиліл-C_1-C_6-алкокси-C_1-C_6-алкілом;
R_{C1} являє собою H і R_C вибраний з групи, що складається з наступних:
i) H,
ii) C_1-C_6-алкіл, і
iii) галоген;
або R_B і R_C разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють кільцеву систему, вибрану з групи, що складається з наступних:
i) гетероциклоалкіл, заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з H і C_1-C_6-алкілу, і
ii) гетероарил, заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з H і C_1-C_6-алкілу;
W вибраний з кільцевих систем A, B, C, D і E;



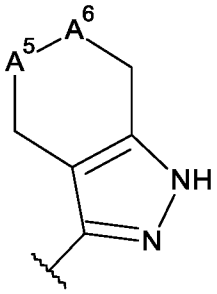
A ;



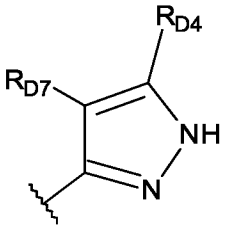
B ;



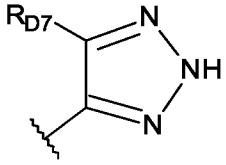
C ;



D ;



E ;



F ;

A^1, A^3 і A^4 являють собою -CH-, і A^2 являє собою -CR_{D2}-,
A^1 являє собою -N-, A^2 являє собою -CR_{D2}-, A^3 являє собою -CH- або -N-, і A^4 являє собою -CH-,
A^1, A^3 і A^4 являють собою -CH-, і A^2 являє собою -N-, або
A^1 і A^3 являють собою -CH-, A^2 являє собою -CR_{D2}-, і A^4 являє собою -N-;
один з A^5 і A^6 являє собою -NR_{D3}-, а інший являє собою -CR_LR_M-;
R_{D1} являє собою C_1-C_6-алкіл;
R_{D2} вибраний з групи, що складається з наступних:
i) H,
ii) галоген,
iii) гідрокси-C_1-C_6-алкокси,
iv) гідрокси-C_1-C_6-алкіл(C_1-C_6-алкіл)аміно,
v) гідрокси-C_1-C_6-алкіламіно,
vi) дигідрокси-C_1-C_6-алкокси,
vii) дигідрокси-C_1-C_6-алкіл(C_1-C_6-алкіл)аміно, і
viii) гетероциклоалкіл;
R_{D3} вибраний з групи, що складається з наступних:
i) H,

ii) C_1-C_6-алкокси-C_1-C_6-алкілкарбоніл,
iii) C_1-C_6-алкоксикарбоніл, і
iv) C_1-C_6-алкілкарбоніл;
R_{D4} вибраний з групи, що складається з наступних:
i) H,
ii) C_1-C_6-алкоксикарбоніл,
iii) гетероциклоалкілкарбоніл,
iv) амінокарбоніл, заміщений по атому азоту одним або двома незалежно вибраними C_1-C_6-алкілами, і
v) арил, заміщений одним-трьома замісниками, незалежно вибраними з H, C_1-C_6-алкілу, C_3-C_8-циклоалкілу, гало-C_1-C_6-алкілу і гало-C_1-C_6-алкокси;
R_G вибраний з групи, що складається з наступних:
i) H,
ii) C_1-C_6-алкокси,
iii) C_1-C_6-алкокси-C_1-C_6-алкілкарбоніламіно-C_1-C_6-алкіл,
iv) C_1-C_6-алкокси-C_1-C_6-алкілкарбоніл(C_1-C_6-алкіл)аміно-C_1-C_6-алкіл,
v) C_1-C_6-алкоксикарбоніл,
vi) C_1-C_6-алкіл,
vii) C_1-C_6-алкілсульфоніл,
viii) карбокси,
ix) ціано,
x) C_3-C_8-циклоалкокси,
xi) C_3-C_8-циклоалкілкарбоніламіно-C_1-C_6-алкіл,
xii) C_3-C_8-циклоалкілкарбоніл(C_1-C_6-алкіл)аміно-C_1-C_6-алкіл,
xiii) гало-C_1-C_6-алкіл,
xiv) галоген,
xv) гідрокси,
xvi) амінокарбоніл, заміщений по атому азоту R_N і R_O,
xvii) амінокарбоніл-C_1-C_6-алкокси, заміщений по атому азоту R_N і R_O,
xviii) гетероарил, заміщений одним H або C_1-C_6-алкілом,
xix) гетероциклоалкіл-C_1-C_6-алкокси, заміщений одним H або C_1-C_6-алкілом, і
xx) гетероциклоалкіл-C_1-C_6-алкіл, заміщений одним H або C_1-C_6-алкілом;
R_{G1} і R_{G2} незалежно вибрані з групи, що складається з наступних:
i) H,
ii) галоген,
iii) C_1-C_6-алкіл, і
iv) гало-C_1-C_6-алкокси;
R_L і R_M являють собою H;
R_N вибраний з групи, що складається з наступних:
i) H,
ii) C_1-C_6-алкокси,
iii) C_1-C_6-алкокси-C_1-C_6-алкіл,
iv) C_1-C_6-алкоксикарбоніл-C_1-C_6-алкіл,
v) C_1-C_6-алкіл,
vi) карбокси-C_1-C_6-алкіл,
vii) C_3-C_8-циклоалкіл,
viii) C_3-C_8-циклоалкіл-C_1-C_6-алкіл,
ix) гідрокси-C_1-C_6-алкіл,
x) феніл, і
xi) гетероарил-C_1-C_6-алкіл;
R_O вибраний з групи, що складається з наступних:
i) H, і
ii) C_1-C_6-алкіл;
або R_N і R_O разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклоалкіл;
або їх фармацевтично прийнятні солі.

У конкретному втіленні даного винаходу запропоновані сполуки відповідно до формули (I) як тут описано, де
R_A вибраний з групи, що складається з наступних:
i) C_1-C_6-алкіл,
ii) ціано-C_1-C_6-алкіл,

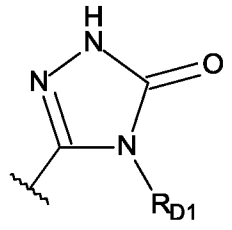
iii) C_3-C_8-циклоалкіл,
iv) арил, заміщений R_G і R_{G1},
v) гетероциклоалкіл, заміщений R_G і R_{G1}, і
vi) гетероарил, заміщений R_G і R_{G1};

R_B вибраний з групи, що складається з наступних:
i) C_1-C_6-алкіл,
ii) C_1-C_6-алкілсульфоніл,
iii) C_1-C_6-алкілсульфоніламіно,
iv) амінокарбоніл,
v) ціано,
vi) галоген,
vii) гетероциклоалкіл, і
viii) гетероарил, заміщений одним H, C_1-C_6-алкілом або триалкілсиліл-C_1-C_6-алкокси-C_1-C_6-алкілом;

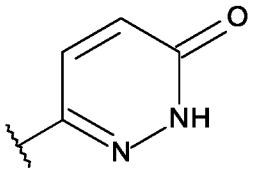
R_{C1} являє собою H, і R_C вибраний з групи, що складається з наступних:
i) H,
ii) C_1-C_6-алкіл, і
iii) галоген;

або R_B і R_C разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють кільцеву систему, вибрану з групи, що складається з наступних:
i) гетероциклоалкіл, заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з H і C_1-C_6-алкілу, і
ii) гетероарил, заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з H і C_1-C_6-алкілу;

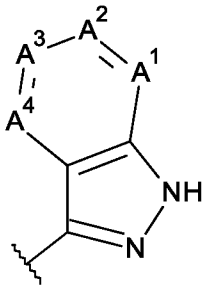
W вибраний з кільцевих систем A, B, C, D і E;



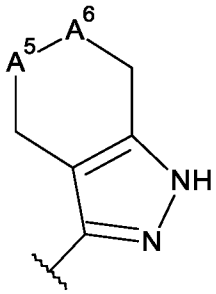
A ;



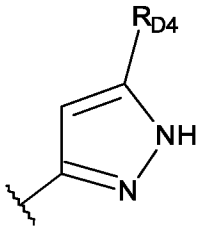
B ;



C ;



D ;



E ;

A^1, A^3 і A^4 являють собою -CH-, і A^2 являє собою -CR_{D2}-,
A^1 являє собою -N-, A^2 являє собою -CR_{D2}-, A^3 являє собою -CH- або -N-, і A^4 являє собою -CH-,
A^1, A^3 і A^4 являють собою -CH-, і A^2 являє собою -N-, або
A^1 і A^3 являють собою -CH-, A^2 являє собою -CR_{D2}-, і A^4 являє собою -N-;
один з A^5 і A^6 являє собою -NR_{D3}-,а інший являє собою -CR_LR_M-;
R_{D1} являє собою C_1-C_6-алкіл;
R_{D2} вибраний з групи, що складається з наступних:

i) H,
ii) галоген,
iii) гідрокси-C_1-C_6-алкокси,
iv) гідрокси-C_1-C_6-алкіл(C_1-C_6-алкіл)аміно,
v) гідрокси-C_1-C_6-алкіламіно,
vi) дигідрокси-C_1-C_6-алкокси,
vii) дигідрокси-C_1-C_6-алкіл(C_1-C_6-алкіл)аміно, і
viii) гетероциклоалкіл;

R_{D3} вибраний з групи, що складається з наступних:
i) H,
ii) C_1-C_6-алкокси-C_1-C_6-алкілкарбоніл,
iii) C_1-C_6-алкоксикарбоніл, і
iv) C_1-C_6-алкілкарбоніл;

R_{D4} вибраний з групи, що складається з наступних:
i) H,
ii) C_1-C_6-алкоксикарбоніл,
iii) гетероциклоалкілкарбоніл, і
iv) амінокарбоніл, заміщений по атому азоту одним або двома незалежно вибраними C_1-C_6-алкілами;

R_G вибраний з групи, що складається з наступних:
i) H,
ii) C_1-C_6-алкокси,
iii) C_1-C_6-алкокси-C_1-C_6-алкілкарбоніламіно-C_1-C_6-алкіл,
iv) C_1-C_6-алкокси-C_1-C_6-алкілкарбоніл(C_1-C_6-алкіл)аміно-C_1-C_6-алкіл,
v) C_1-C_6-алкоксикарбоніл,
vi) C_1-C_6-алкіл,
vii) C_1-C_6-алкілсульфоніл,
viii) карбокси,
ix) ціано,
x) C_3-C_8-циклоалкокси,
xi) C_3-C_8-циклоалкілкарбоніламіно-C_1-C_6-алкіл,
xii) C_3-C_8-циклоалкілкарбоніл(C_1-C_6-алкіл)аміно-C_1-C_6-алкіл,
xiii) гало-C_1-C_6-алкіл,
xiv) галоген,
xv) гідрокси,
xvi) амінокарбоніл, заміщений по атому азоту R_N і R_O,
xvii) амінокарбоніл-C_1-C_6-алкокси, заміщений по атому азоту R_N і R_O,
xviii) гетероарил, заміщений одним H або C_1-C_6-алкілом,
xix) гетероциклоалкіл-C_1-C_6-алкокси, заміщений одним H або C_1-C_6-алкілом, і
xx) гетероциклоалкіл-C_1-C_6-алкіл, заміщений одним H або C_1-C_6-алкілом;

R_{G1} і R_{G2} незалежно вибрані з групи, що складається з наступних:
i) H,
ii) галоген,
iii) C_1-C_6-алкіл, і
iv) гало-C_1-C_6-алкокси;

R_L і R_M являють собою H;

R_N вибраний з групи, що складається з наступних:
xii) H,
xiii) C_1-C_6-алкокси,
xiv) C_1-C_6-алкокси-C_1-C_6-алкіл,
xv) C_1-C_6-алкоксикарбоніл-C_1-C_6-алкіл,
xvi) C_1-C_6-алкіл,
xvii) карбокси-C_1-C_6-алкіл,
xviii) C_3-C_8-циклоалкіл,
xix) C_3-C_8-циклоалкіл-C_1-C_6-алкіл,
xx) гідрокси-C_1-C_6-алкіл,
xxi) феніл, і
xxii) гетероарил-C_1-C_6-алкіл;

R_O вибраний з групи, що складається з наступних:
i) H, і

ii) C_1-C_6-алкіл;

або R_N і R_O разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклоалкіл;

або їх фармацевтично прийнятні солі.

У конкретному втіленні даного винаходу запропоновані сполуки відповідно до формули (I) як тут описано, де

R_A вибраний з групи, що складається з наступних:

i) C_1-C_6-алкіл,

ii) ціано-C_1-C_6-алкіл,

iii) C_3-C_8-циклоалкіл,

iv) арил, заміщений R_G і R_{G1},

v) гетероциклоалкіл, заміщений R_G і R_{G1}, і

vi) гетероарил, заміщений R_G і R_{G1};

R_B вибраний з групи, що складається з наступних:

i) C_1-C_6-алкіл,

ii) C_1-C_6-алкілсульфоніл,

iii) C_1-C_6-алкілсульфоніламіно,

iv) амінокарбоніл,

v) ціано,

vi) галоген,

vii) гетероциклоалкіл, і

viii) гетероарил, заміщений одним H, C_1-C_6-алкілом або триалкілсиліл-C_1-C_6-алкокси-C_1-C_6-алкілом;

R_{C1} являє собою H, і R_C вибраний з групи, що складається з наступних:

i) H,

ii) C_1-C_6-алкіл, і

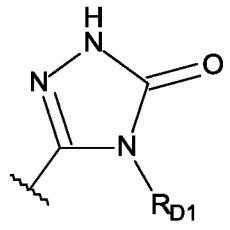
iii) галоген;

або R_B і R_C разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють кільцеву систему, вибрану з групи, що складається з наступних:

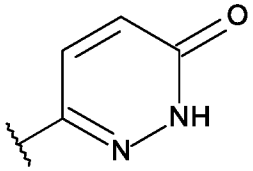
i) гетероциклоалкіл, заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з H і C_1-C_6-алкілу, і

ii) гетероарил, заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з H і C_1-C_6-алкілу;

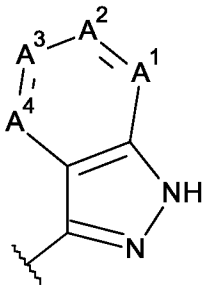
W вибраний з кільцевих систем A, B, C, D і E;



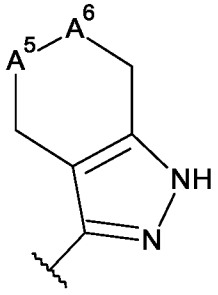
A ;



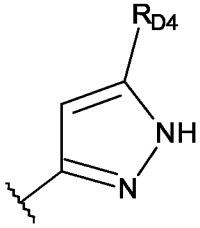
B ;



C ;



D ;



E ;

A^1, A^3 і A^4 являють собою -CH-, і A^2 являє собою -CR_{D2}-,

A^1 являє собою -N-, A^2 являє собою -CR_{D2}-, A^3 являє собою -CH- або -N-, і A^4 являє собою -CH-,

A^1, A^3 і A^4 являють собою -CH-, і A^2 являє собою -N-, або

A^1 і A^3 являють собою -CH-, A^2 являє собою -CR_{D2}-, і A^4 являє собою -N-;

один з A^5 і A^6 являє собою -NR_{D3}- а інший являє собою -CR_LR_M-;

R_{D1} являє собою C_1-C_6-алкіл;

R_{D2} вибраний з групи, що складається з наступних:

i) H,

ii) галоген,

iii) гідрокси-C_1-C_6-алкокси,

iv) гідрокси-C_1-C_6-алкіл(C_1-C_6-алкіл)аміно,

v) гідрокси-C_1-C_6-алкіламіно,

vi) дигідрокси-C_1-C_6-алкокси,

vii) дигідрокси-C_1-C_6-алкіл(C_1-C_6-алкіл)аміно, і

viii) гетероциклоалкіл;

R_{D3} вибраний з групи, що складається з наступних:

i) H,

ii) C_1-C_6-алкокси-C_1-C_6-алкілкарбоніл,

iii) C_1-C_6-алкоксикарбоніл, і

iv) C_1-C_6-алкілкарбоніл;

R_{D4} вибраний з групи, що складається з наступних:

i) H,

ii) C_1-C_6-алкоксикарбоніл,

iii) гетероциклоалкілкарбоніл, і

iv) амінокарбоніл, заміщений по атому азоту одним або двома незалежно вибраними C_1-C_6-алкілами;

R_G вибраний з групи, що складається з наступних:

i) H,

ii) C_1-C_6-алкокси,

iii) C_1-C_6-алкокси-C_1-C_6-алкілкарбоніламіно-C_1-C_6-алкіл,

iv) C_1-C_6-алкокси-C_1-C_6-алкілкарбоніл(C_1-C_6-алкіл)аміно-C_1-C_6-алкіл,

v) C_1-C_6-алкоксикарбоніл,

vi) C_1-C_6-алкіл,

vii) C_1-C_6-алкілсульфоніл,

viii) карбокси,

ix) ціано,

x) C_3-C_8-циклоалкокси,

xi) C_3-C_8-циклоалкілкарбоніламіно-C_1-C_6-алкіл,

xii) C_3-C_8-циклоалкілкарбоніл(C_1-C_6-алкіл)аміно-C_1-C_6-алкіл,

xiii) гало-C_1-C_6-алкіл,

xiv) галоген,

xv) амінокарбоніл, заміщений по атому азоту R_N і R_O,

xvi) амінокарбоніл-C_1-C_6-алкокси, заміщений по атому азоту R_N і R_O,

xvii) гетероарил, заміщений одним H або C_1-C_6-алкілом,

xviii) гетероциклоалкіл-C_1-C_6-алкокси, заміщений одним H або C_1-C_6-алкілом, і

xix) гетероциклоалкіл-C_1-C_6-алкіл, заміщений одним H або C_1-C_6-алкілом;

R_{G1} і R_{G2} незалежно вибрані з групи, що складається з наступних:

i) H,

ii) галоген,

iii) C_1-C_6-алкіл, і

iv) гало-C_1-C_6-алкокси;

R_L і R_M являють собою H;

R_N вибраний з групи, що складається з наступних:

i) H,

ii) C_1-C_6-алкокси,

iii) C_1-C_6-алкокси-C_1-C_6-алкіл,

iv) C_1-C_6-алкоксикарбоніл-C_1-C_6-алкіл,

v) C_1-C_6-алкіл,

vi) карбокси-C_1-C_6-алкіл,

vii) C_3-C_8-циклоалкіл,
viii) C_3-C_8-циклоалкіл-C_1-C_6-алкіл,
ix) гідрокси-C_1-C_6-алкіл,
x) феніл, і
xi) гетероарил-C_1-C_6-алкіл;
R_O вибраний з групи, що складається з наступних:
i) H, і
ii) C_1-C_6-алкіл;
або R_N і R_O разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклоалкіл;
або їх фармацевтично прийнятні солі.

В іншому втіленні даного винаходу запропоновані сполуки відповідно до формули (I) як тут описано, де R_A вибраний з групи, що складається з наступних:
i) C_1-C_6-алкіл,
ii) ціано-C_1-C_6-алкіл,
iii) C_3-C_8-циклоалкіл,
iv) арил, заміщений R_G і R_{G1},
v) гетероциклоалкіл, заміщений R_G і R_{G1}, і
vi) гетероарил, заміщений R_G і R_{G1}.

У конкретному втіленні даного винаходу запропоновані сполуки відповідно до формули (I) як тут описано, де R_A вибраний з групи, що складається з наступних:
i) C_1-C_6-алкіл,
ii) ціано-C_1-C_6-алкіл,
iii) C_3-C_8-циклоалкіл,
iv) феніл, заміщений R_G і R_{G1},
v) тетрагідропіраніл, заміщений R_G і R_{G1}, і
vi) гетероарил, заміщений R_G і R_{G1}, де гетероарил вибраний з бензоксазолонілу, імідазолілу, ізоксазолілу, оксазолілу, піразинілу, піразолілу, піридинілу і піримідинілу.

У більш конкретному втіленні даного винаходу запропоновані сполуки відповідно до формули (I) як тут описано, де R_A вибраний з групи, що складається з наступних:
i) C_1-C_6-алкіл,
ii) C_3-C_8-циклоалкіл,
iii) феніл, заміщений R_G і R_{G1}, і
iv) гетероарил, заміщений R_G і R_{G1}, де гетероарил вибраний з ізоксазолілу і піридинілу.

У додатковому конкретному втіленні даного винаходу запропоновані сполуки відповідно до формули (I) як тут описано, де R_A вибраний з групи, що складається з наступних:
i) C_1-C_6-алкіл, і
ii) феніл, заміщений R_G і R_{G1}.

В іншому додатковому конкретному втіленні даного винаходу запропоновані сполуки відповідно до формули (I) як тут описано, де R_A являє собою C_1-C_6-алкіл.

В іншому додатковому конкретному втіленні даного винаходу запропоновані сполуки відповідно до формули (I) як тут описано, де R_A являє собою феніл, заміщений R_G і R_{G1}.

В іншомувтіленні даного винаходу запропоновані сполуки відповідно до формули (I) як тут описано, де R_G вибраний з групи, що складається з наступних:
i) H,
ii) C_1-C_6-алкокси,
iii) C_1-C_6-алкокси-C_1-C_6-алкілкарбоніламіно-C_1-C_6-алкіл,
iv) C_1-C_6-алкокси-C_1-C_6-алкілкарбоніл(C_1-C_6-алкіл)аміно-C_1-C_6-алкіл,
v) C_1-C_6-алкоксикарбоніл,
vi) C_1-C_6-алкіл,
vii) C_1-C_6-алкілсульфоніл,
viii) карбокси,
ix) ціано,
x) C_3-C_8-циклоалкокси,
xi) C_3-C_8-циклоалкілкарбоніламіно-C_1-C_6-алкіл,
xii) C_3-C_8-циклоалкілкарбоніл(C_1-C_6-алкіл)аміно-C_1-C_6-алкіл,
xiii) гало-C_1-C_6-алкіл,
xiv) галоген,
xv) гідрокси,
xvi) амінокарбоніл, заміщений по атому азоту R_N і R_O,
xvii) амінокарбоніл-C_1-C_6-алкокси, заміщений по атому азоту R_N і R_O,

xviii) гетероарил, заміщений одним H або C_1-C_6-алкіл,
xix) гетероциклоалкіл-C_1-C_6-алкокси, заміщений одним H або C_1-C_6-алкіл, і
xx) гетероциклоалкіл-C_1-C_6-алкіл, заміщений одним H або C_1-C_6-алкілом.

В іншому втіленні даного винаходу запропоновані сполуки відповідно до формули (I) як тут описано, де R_G вибраний з групи, що складається з наступних:

i) H,
ii) C_1-C_6-алкокси,
iii) C_1-C_6-алкокси-C_1-C_6-алкілкарбоніламіно-C_1-C_6-алкіл,
iv) C_1-C_6-алкокси-C_1-C_6-алкілкарбоніл(C_1-C_6-алкіл)аміно-C_1-C_6-алкіл,
v) C_1-C_6-алкоксикарбоніл,
vi) C_1-C_6-алкіл,
vii) C_1-C_6-алкілсульфоніл,
viii) карбокси,
ix) ціано,
x) C_3-C_8-циклоалкокси,
xi) C_3-C_8-циклоалкілкарбоніламіно-C_1-C_6-алкіл,
xii) C_3-C_8-циклоалкілкарбоніл(C_1-C_6-алкіл)аміно-C_1-C_6-алкіл,
xiii) гало-C_1-C_6-алкіл,
xiv) галоген,
xv) амінокарбоніл, заміщений по атому азоту R_N і R_O,
xvi) амінокарбоніл-C_1-C_6-алкокси, заміщений по атому азоту R_N і R_O,
xvii) гетероарил, заміщений одним H або C_1-C_6-алкілом,
xviii) гетероциклоалкіл-C_1-C_6-алкокси, заміщений одним H або C_1-C_6-алкілом, і
xix) гетероциклоалкіл-C_1-C_6-алкіл, заміщений одним H або C_1-C_6-алкілом.

У конкретному втіленні даного винаходу запропоновані сполуки відповідно до формули (I) як тут описано, де R_G вибраний з групи, що складається з наступних:

i) H,
ii) C_1-C_6-алкокси,
iii) C_1-C_6-алкокси-C_1-C_6-алкілкарбоніл(C_1-C_6-алкіл)аміно-C_1-C_6-алкіл,
iv) C_3-C_8-циклоалкокси,
v) галоген,
vi) гідрокси,
vii) амінокарбоніл, заміщений по атому азоту R_N і R_O,
viii) амінокарбоніл-C_1-C_6-алкокси, заміщений по атому азоту R_N і R_O,
ix) гетероарил, заміщений одним H або C_1-C_6-алкілом, і
x) гетероциклоалкіл-C_1-C_6-алкіл, заміщений одним H або C_1-C_6-алкілом.

В іншому конкретному втіленні даного винаходу запропоновані сполуки відповідно до формули (I) як тут описано, де R_G вибраний з групи, що складається з наступних:

i) H,
ii) C_1-C_6-алкокси,
iii) C_1-C_6-алкокси-C_1-C_6-алкілкарбоніл(C_1-C_6-алкіл)аміно-C_1-C_6-алкіл,
iv) C_3-C_8-циклоалкокси,
v) галоген,
vi) амінокарбоніл, заміщений по атому азоту R_N і R_O,
vii) амінокарбоніл-C_1-C_6-алкокси, заміщений по атому азоту R_N і R_O,
viii) гетероарил, заміщений одним H або C_1-C_6-алкілом, і
ix) гетероциклоалкіл-C_1-C_6-алкіл, заміщений одним H або C_1-C_6-алкілом.

В іншому втіленні даного винаходу запропоновані сполуки відповідно до формули (I) як тут описано, де R_{G1} вибраний з групи, що складається з наступних:

i) H,
ii) галоген,
iii) C_1-C_6-алкіл, і
iv) гало-C_1-C_6-алкокси.

У конкретному втіленні даного винаходу запропоновані сполуки відповідно до формули (I) як тут описано, де R_{G1} вибраний з групи, що складається з

i) H, і
ii) галогену.

В іншому втіленні даного винаходу запропоновані сполуки відповідно до формули (I) як тут описано, де R_{G2} являє собою H.

В іншому втіленні даного винаходу запропоновані сполуки відповідно до формули (I) як тут

описано, де R_L і R_M являють собою H.

В іншому втіленні даного винаходу запропоновані сполуки відповідно до формули (I) як тут описано, де R_N вибраний з групи, що складається з наступних:

i) C_1-C_6-алкокси-C_1-C_6-алкіл, і

ii) C_1-C_6-алкіл.

В іншому конкретному втіленні даного винаходу запропоновані сполуки відповідно до формули (I) як тут описано, де R_O являє собою C_1-C_6-алкіл.

В іншому конкретному втіленні даного винаходу запропоновані сполуки відповідно до формули (I) як тут описано, де R_N і R_O разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють морфолініл, піролідиніл або метилпіперазиноніл.

В іншому конкретному втіленні даного винаходу запропоновані сполуки відповідно до формули (I) як тут описано, де R_B вибраний з групи, що складається з наступних:

i) C_1-C_6-алкіл,

ii) C_1-C_6-алкілсульфоніл,

iii) C_1-C_6-алкілсульфоніламіно,

iv) амінокарбоніл,

v) ціано,

vi) галоген,

vii) гетероциклоалкіл, де гетероарил вибраний з оксадіазолілу, імідазолілу, 1,3,4-оксазолілу і 1,2,4-оксазолілу, і

viii) морфолініл, заміщений одним H, C_1-C_6-алкілом або триалкілсиліл-C_1-C_6-алкокси-C_1-C_6-алкілом.

У більш конкретному втіленні даного винаходу запропоновані сполуки відповідно до формули (I) як тут описано, де R_B вибраний з групи, що складається з наступних:

i) ціано, і

ii) галоген.

У додатковому конкретному втіленні даного винаходу запропоновані сполуки відповідно до формули (I) як тут описано, де R_B являє собою галоген.

В іншому конкретному втіленні даного винаходу запропоновані сполуки відповідно до формули (I) як тут описано, де R_C вибраний з групи, що складається з наступних:

i) H,

ii) C_1-C_6-алкіл, і

iii) галоген.

У більш конкретному втіленні даного винаходу запропоновані сполуки відповідно до формули (I) як тут описано, де R_C являє собою C_1-C_6-алкіл.

В іншому конкретному втіленні даного винаходу запропоновані сполуки відповідно до формули (I) як тут описано, де R_{C1} являє собою H.

В іншому конкретному втіленні даного винаходу запропоновані сполуки відповідно до формули (I) як тут описано, де W вибраний з кільцевих систем A, B і C.

В іншому конкретному втіленні даного винаходу запропоновані сполуки відповідно до формули (I) як тут описано, де W вибраний з кільцевих систем A і C.

У більш конкретному втіленні даного винаходу запропоновані сполуки відповідно до формули (I) як тут описано, де W являє собою кільцеву систему A.

В іншому конкретному втіленні даного винаходу запропоновані сполуки відповідно до формули (I) як тут описано, де R_{D1} являє собою C_1-C_6-алкіл.

В іншому конкретному втіленні даного винаходу запропоновані сполуки відповідно до формули (I) як тут описано, де R_{D2} вибраний з групи, що складається з наступних:

i) H,

ii) галоген,

iii) гідрокси-C_1-C_6-алкокси,

iv) гідрокси-C_1-C_6-алкіл(C_1-C_6-алкіл)аміно,

v) гідрокси-C_1-C_6-алкіламіно,

vi) дигідрокси-C_1-C_6-алкокси,

vii) дигідрокси-C_1-C_6-алкіл(C_1-C_6-алкіл)аміно, і

viii) гетероциклоалкіл.

У більш конкретному втіленні даного винаходу запропоновані сполуки відповідно до формули (I) як тут описано, де R_{D2} вибраний з групи, що складається з наступних:

i) H,

ii) гідрокси-C_1-C_6-алкокси, і

iii) гідрокси-C_1-C_6-алкіл(C_1-C_6-алкіл)аміно.

В іншому конкретному втіленні даного винаходу запропоновані сполуки відповідно до формули (I) як тут описано, де R_{D3} вибраний з групи, що складається з наступних:

i) H,

ii) C_1-C_6-алкокси-C_1-C_6-алкілкарбоніл,

iii) C_1-C_6-алкоксикарбоніл, і

iv) C_1-C_6-алкілкарбоніл.

В іншому конкретному втіленні даного винаходу запропоновані сполуки відповідно до формули (I) як тут описано, де R_{D4} вибраний з групи, що складається з наступних:

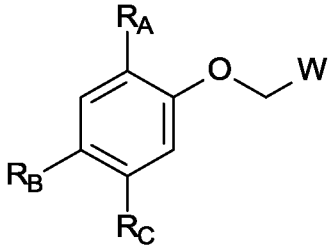
i) H,

ii) C_1-C_6-алкоксикарбоніл,

iii) гетероциклоалкілкарбоніл, і

iv) амінокарбоніл, заміщений по атому азоту одним або двома незалежно вибраними C_1-C_6-алкілами.

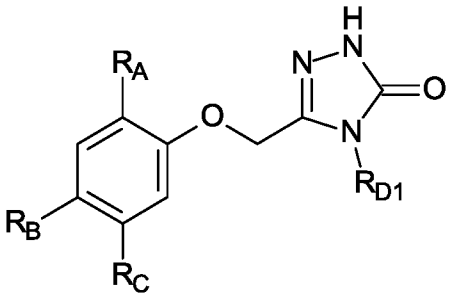
У конкретному втіленні даного винаходу запропоновані сполуки відповідно до формули I (a) як тут описано,



(Ia)

або їх фармацевтично прийнятні солі.

У додатковому конкретному втіленні даного винаходу запропоновані сполуки відповідно до формули I (b) як тут описано,



(Ib)

де

R_A вибраний з групи, що складається з наступних:

i) C_1-C_6-алкіл, і

ii) феніл, заміщений R_G і R_{G1};

R_B вибраний з групи, що складається знаступних:

i) ціано, і

ii) галоген;

R_C вибраний з групи, що складається з наступних:

i) H,

ii) C_1-C_6-алкіл, і

iii) галоген;

R_{D1} являє собою C_1-C_6-алкіл;

R_G вибраний з групи, що складається з наступних:

i) H,

ii) C_1-C_6-алкокси,

iii) C_1-C_6-алкокси-C_1-C_6-алкілкарбоніл(C_1-C_6-алкіл)аміно-C_1-C_6-алкіл,

iv) галоген,

v) амінокарбоніл, заміщений по атому азоту R_N і R_O,

vi) амінокарбоніл-C_1-C_6-алкокси, заміщений по атому азоту R_N і R_O,

vii) гетероарил, заміщений одним H або C_1-C_6-алкілом, де гетероарил являє собою ізоксазоліл, оксазоліл або піразоліл, і

viii) гетероциклоалкіл-C_1-C_6-алкокси, заміщений одним H або C_1-C_6-алкілом, де гетероциклоалкіл-C_1-C_6-алкокси являє собою тетрагідропіранілметокси або тетрагідрофуранілметокси;

R_{G2} являє собою H, і R_{G1} вибраний з групи, що складається з наступних:

i) H, і

ii) галоген;

R_N вибраний з групи, що складається з наступних:

i) C_1-C_6-алкокси-C_1-C_6-алкіл, і

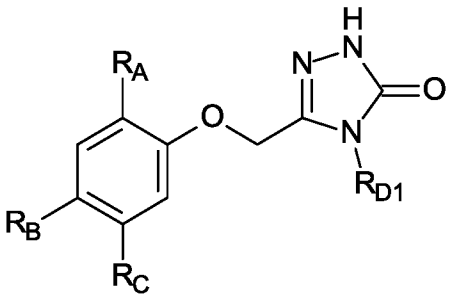
ii) C_1-C_6-алкіл;

R_O являє собою C_1-C_6-алкіл;

або R_N і R_O разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють морфолініл, піролідиніл або метилпіперазиноніл;

або їх фармацевтично прийнятні солі.

У додатковому конкретному втіленні даного винаходу запропоновані сполуки відповідно до формули I (b) як тут описано,



(Ib)

де

R_A вибраний з групи, що складається з наступних:

i) C_1-C_6-алкіл, і

ii) феніл, заміщений R_G і R_{G1};

R_B вибраний з групи, що складається з наступних:

i) ціано, і

ii) галоген;

R_{D1} являє собою C_1-C_6-алкіл;

R_G вибраний з групи, що складається з наступних:

i) H,

ii) C_1-C_6-алкокси,

iii) C_1-C_6-алкокси-C_1-C_6-алкілкарбоніламіно-C_1-C_6-алкіл,

iv) C_1-C_6-алкокси-C_1-C_6-алкілкарбоніл(C_1-C_6-алкіл)аміно-C_1-C_6-алкіл,

v) C_1-C_6-алкоксикарбоніл,

vi) C_1-C_6-алкіл,

vii) C_1-C_6-алкілсульфоніл,

viii) карбокси,

ix) ціано,

x) C_3-C_8-циклоалкокси,

xi) C_3-C_8-циклоалкілкарбоніламіно-C_1-C_6-алкіл,

xii) C_3-C_8-циклоалкілкарбоніл(C_1-C_6-алкіл)аміно-C_1-C_6-алкіл,

xiii) гало-C_1-C_6-алкіл,

xiv) галоген,

xv) амінокарбоніл, заміщений по атому азоту R_N і R_O,

xvi) амінокарбоніл-C_1-C_6-алкокси, заміщений по атому азоту R_N і R_O,

xvii) гетероарил, заміщений одним H, C_1-C_6-алкілом, де гетероарил являє собою ізоксазоліл, оксазоліл або піразоліл,

xviii) гетероциклоалкіл-C_1-C_6-алкокси, заміщений одним H, C_1-C_6-алкілом, де гетероциклоалкіл-C_1-C_6-алкокси являє собою тетрагідропіранілметокси або тетрагідрофуранілметокси, і

xix) гетероциклоалкіл-C_1-C_6-алкіл, заміщений одним H, C_1-C_6-алкілом, де гетероциклоалкіл-C_1-C_6-алкіл являє собою метилдіоксопіперазинілметил, оксопіролідинілметил або оксооксазолідинілметил;

R_{G2} являє собою H, і R_{G1} вибраний з групи, що складається з наступних:

i) H,

ii) галоген,
iii) C_1-C_6-алкіл,
iv) гало-C_1-C_6-алкокси, і

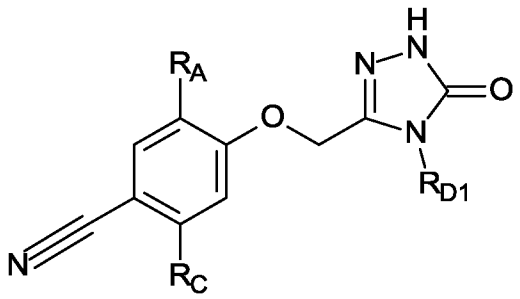
R_N вибраний з групи, що складається з наступних:
i) H,
ii) C_1-C_6-алкокси,
iii) C_1-C_6-алкокси-C_1-C_6-алкіл,
iv) C_1-C_6-алкоксикарбоніл-C_1-C_6-алкіл,
v) C_1-C_6-алкіл,
vi) карбокси-C_1-C_6-алкіл,
vii) C_3-C_8-циклоалкіл,
viii) C_3-C_8-циклоалкіл-C_1-C_6-алкіл,
ix) гідрокси-C_1-C_6-алкіл,
x) феніл, і
xi) гетероарил-C_1-C_6-алкіл, де гетероарил-C_1-C_6- являє собою піридинілалкіл або тіофенілалкіл;

R_O вибраний з групи, що складається з наступних:
i) H, і
ii) C_1-C_6-алкіл;

або R_N і R_O разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють піперидиніл, морфолініл, піролідиніл або метилпіперазиноніл;

або їх фармацевтично прийнятні солі.

У додатковому конкретному втіленні даного винаходу запропоновані сполуки відповідно до формули I (b) як тут описано,



(Ic)

де

R_A являє собою C_1-C_6-алкіл;

R_C вибраний з групи, що складається з наступних:
i) C_1-C_6-алкіл, і
ii) галоген;

R_{D1} являє собою C_1-C_6-алкіл;

або їх фармацевтично прийнятні солі.

Конкретні приклади сполук формули (I), як тут описано, вибрані з наступних:

3-[(2-трет-бутил-4-хлор-5-метилфенокси)метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[(2-трет-бутил-4-хлор-5-фторфенокси)метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[(3,3-диметил-6-пропан-2-іл-1,2-дигідроінден-5-іл)оксиметил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[[2-трет-бутил-4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)фенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[[2-трет-бутил-4-[1-(2-триметилсилілетоксиметил)імідазол-2-іл]фенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[[2-трет-бутил-4-(1-метилімідазол-2-іл)фенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[[2-трет-бутил-4-(1,3-оксазол-2-іл)фенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[(2-трет-бутил-4-морфолін-4-ілфенокси)метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[[2-трет-бутил-4-(3-метилімідазол-4-іл)фенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[[2-трет-бутил-4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
4-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]-3-пропан-2-ілбензонітрил;
2-метил-4-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]-5-пропан-2-ілбензонітрил;
3-трет-бутил-4-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]бензонітрил;
3-[(4-хлор-2-циклопропіл-5-метилсульфонілфенокси)метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;

3-[(2-трет-бутил-4-метилсульфонілфенокси)метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
5-трет-бутил-2-метил-4-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]бензонітрил;
4-трет-бутил-2-метил-5-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]бензонітрил;
3-[[2-трет-бутил-4-[3-(2-триметилсиліл-етоксиметил)імідазол-4-іл]фенокси]-метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[(4-хлор-2-циклопропіл-5-метилфенокси)метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[(4-хлор-2-циклогексил-5-метилфенокси)метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[[4-хлор-5-метил-2-(оксан-4-іл)фенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
2-хлор-4-циклопропіл-5-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]бензонітрил;
N-[2-хлор-4-циклопропіл-5-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]метансульфонамід;
4-трет-бутил-3-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]бензонітрил;
4-трет-бутил-3-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]бензамід;
5-трет-бутил-2-метил-4-[(5-оксо-4-пропан-2-іл-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]бензонітрил;
4-метил-3-[(5-метил-2-пропан-2-ілфенокси)метил]-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[(4-хлор-5-метил-2-пропан-2-ілфенокси)метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[(4-хлор-2-пропан-2-ілфенокси)метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[(6-циклопропіл-2-метил-1,3-бензотіазол-5-іл)оксиметил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[(4-хлор-2-циклобутил-5-метилфенокси)метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[[2-трет-бутил-4-(1H-імідазол-2-іл)фенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[[2-трет-бутил-4-(1H-імідазол-5-іл)фенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[(4-хлор-5-метил-2-фенілфенокси)метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[[4-хлор-2-(2-хлорфеніл)-5-метилфенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[[4-хлор-2-(3-хлорфеніл)-5-метилфенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[[4-хлор-2-(4-хлорфеніл)-5-метилфенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]бензонітрил;
3-[[4-хлор-5-метил-2-(3-метилсульфонілфеніл)фенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[[4-хлор-5-метил-2-(2-метилсульфонілфеніл)фенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[[4-хлор-5-метил-2-[3-(піперидин-1-карбоніл)феніл]фенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-N-циклогексилбензамід;
3-[[4-хлор-5-метил-2-[3-(морфолін-4-карбоніл)феніл]фенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]бензамід;
3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-N,N-диметилбензамід;
3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-N-фенілбензамід;
3-хлор-5-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]бензамід;
3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-N-циклопропіл-4-фторбензамід;
4-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]-3-фенілбензонітрил;
3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-N-(2-метоксіетил)бензамід;
3-[[4-хлор-2-(2-хлорпіридин-3-іл)-5-метилфенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[[4-хлор-2-(6-хлорпіридин-2-іл)-5-метилфенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
5-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]піридин-3-карбоксамід;
3-[[4-хлор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)-5-метилфенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[(4-хлор-5-метил-2-піразин-2-ілфенокси)метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[(4-хлор-5-метил-2-піримідин-2-ілфенокси)метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[[4-хлор-5-метил-2-[2-метил-5-(трифторметил)піразол-3-іл]фенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[[4-хлор-5-метил-2-(1,2-оксазол-5-іл)фенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[[4-хлор-5-метил-2-(1,3-оксазол-5-іл)фенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[[4-хлор-5-метил-2-(3-метилімідазол-4-іл)фенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[[4-хлор-2-(1H-імідазол-5-іл)-5-метилфенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;

3-[[4-хлор-5-метил-2-(1,3-оксазол-2-іл)феноксі]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[[4-хлор-5-метил-2-(2-метилпіразол-3-іл)феноксі]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
2-хлор-4-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]-5-фенілбензонітрил;
2-хлор-5-(4-фторфеніл)-4-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]бензонітрил;
3-[4-хлор-5-ціано-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-N-метилбензамід,
2-хлор-4-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]-5-[3-(1H-піразол-3-іл)феніл]бензонітрил;
2-хлор-5-[3-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)феніл]-4-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]бензонітрил;
3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-N-(2-гідроксіетил)бензамід;
2-хлор-5-[3-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)феніл]-4-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]бензонітрил;
3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-4-фтор-N,N-диметилбензамід;
3-[4-хлор-5-ціано-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-N,N-диметилбензамід;
3-[[4-хлор-2-[2-фтор-5-(морфолін-4-карбоніл)феніл]-5-метилфеноксі]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
2-хлор-4-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]-5-[3-(морфолін-4-карбоніл)феніл]бензонітрил;
метил 3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]бензоат;
3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]бензойна кислота;
метил 3-[[3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]бензоїл]аміно]пропаноат;
3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-N-(2-гідроксіетил)-N-метилбензамід;
етил 2-[[3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]бензоїл]аміно]ацетат;
3-[[3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]бензоїл]аміно]пропанова кислота;
2-[[3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]бензоїл]аміно]оцтова кислота;
метил 3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-4-метилбензоат;
3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-4-метилбензойна кислота
3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-N,N,4-триметилбензамід;
3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-4-(трифторметокси)бензамід;
3-[[4-хлор-2-(2-метоксипіридин-3-іл)-5-метилфеноксі]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
2-хлор-5-(2-метоксипіридин-3-іл)-4-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]бензонітрил;
3-[[4-хлор-2-(5-етокси-2-фторфеніл)-5-метилфеноксі]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[[4-хлор-2-(2-метоксифеніл)-5-метилфеноксі]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[[4-хлор-2-(2-фтор-5-пропан-2-ілоксифеніл)-5-метилфеноксі]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[[4-хлор-2-[2-фтор-5-(2-метилпропокси)феніл]-5-метилфеноксі]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[[4-хлор-2-[2-метокси-5-(трифторметил)феніл]-5-метилфеноксі]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[[4-хлор-2-(2-метокси-5-пропан-2-ілфеніл)-5-метилфеноксі]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
2-хлор-5-[2-фтор-5-(морфолін-4-карбоніл)феніл]-4-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]бензонітрил;
3-[[4-хлор-2-[2-фтор-5-(піролідин-1-карбоніл)феніл]-5-метилфеноксі]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-N-циклопропіл-4-

фтор-N-метилбензамід;
3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-4-фтор-N-(2-гідроксіетил)-N-метилбензамід;
4-[3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-4-фторбензоїл]-1-метилпіперазин-2-он;
3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-N-циклопентил-4-фтор-N-метилбензамід;
3-[[4-хлор-2-[2-фтор-5-(оксолан-3-ілметокси)феніл]-5-метилфенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-4-фтор-N-метил-N-(тіофен-2-ілметил)бензамід;
3-[[4-хлор-2-[2-фтор-5-(піперидин-1-карбоніл)феніл]-5-метилфенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-N-(циклопропілметил)-4-фтор-N-метилбензамід;
3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-4-фтор-N-метил-N-(піридин-2-ілметил)бензамід;
3-[[4-хлор-2-[2-фтор-5-(оксан-4-ілметокси)феніл]-5-метилфенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-4-фтор-N-(2-метоксіетил)-N-метилбензамід;
3-[[4-хлор-2-[2-фтор-5-(оксолан-2-ілметокси)феніл]-5-метилфенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
2-[3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-4-фторфенокси]-N,N-диметилацетамід;
1-[[3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-4-фторфеніл]метил]-4-метилпіперазин-2,5-діон;
7-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-6-фтор-3-метил-1,3-бензоксазол-2-он;
N-[[3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-4-фторфеніл]метил]-2-метокси-N-метилацетамід;
N-[[3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-4-фторфеніл]метил]циклопропанкарбоксамід;
N-[[3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-4-фторфеніл]метил]-N-метилциклопропанкарбоксамід;
3-[[4-хлор-2-[2-фтор-5-[(2-оксопіролідин-1-іл)метил]феніл]-5-метилфенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[[3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-4-фторфеніл]метил]-1,3-оксазолідин-2-он;
N-[[3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-4-фторфеніл]метил]-2-метоксіацетамід;
2-хлор-5-(2-фторфеніл)-4-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]бензонітрил;
2-хлор-5-(3-фторфеніл)-4-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]бензонітрил;
3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-4-(трифторметокси)бензонітрил;
2-хлор-5-[2-фтор-5-(оксолан-2-ілметокси)феніл]-4-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]бензонітрил;
2-хлор-5-(2-фтор-3-метоксифеніл)-4-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]бензонітрил;
2-хлор-5-(2-фтор-5-пропан-2-ілоксифеніл)-4-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]бензонітрил;
3-[[4-хлор-2-(2-фтор-3-метоксифеніл)-5-метилфенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
2-хлор-5-(2,3-дифторфеніл)-4-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]бензонітрил;
3-[[4-хлор-2-(5-циклопропілокси-2-фторфеніл)-5-метилфенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
2-хлор-5-(5-хлор-2-фторфеніл)-4-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]бензонітрил;
2-хлор-5-(2,5-дифторфеніл)-4-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]бензонітрил;
2-хлор-5-(5-циклопропілокси-2-фторфеніл)-4-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-

іл)метокси]бензонітрил;
2-хлор-5-[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]-4-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]бензонітрил;
3-[(4-хлор-5-метил-2-пропан-2-ілфенокси)метил]-1H-піридазин-6-он;
3-[(4-хлор-2-циклопропіл-5-метилфенокси)метил]-1H-піридазин-6-он;
3-[(4-хлор-5-фтор-2-пропан-2-ілфенокси)метил]-1H-піридазин-6-он;
3-[(5-хлор-4-метил-2-пропан-2-ілфенокси)метил]-1H-піридазин-6-он;
3-[(4-хлор-2-циклобутил-5-метилфенокси)метил]-1H-піридазин-6-он;
3-[(4-хлор-2-циклогексил-5-метилфенокси)метил]-1H-піридазин-6-он;
3-[[4-хлор-5-метил-2-(оксан-4-іл)фенокси]метил]-1H-піридазин-6-он;
3-[(2-трет-бутил-4-хлор-5-метилфенокси)метил]-1H-піридазин-6-он;
2-[5-хлор-4-метил-2-[(6-оксо-1H-піридазин-3-іл)метокси]феніл]-2-метилпропаннітрил;
3-[(2-трет-бутил-4-метилсульфонілфенокси)метил]-1H-індазол;
3-[(4-хлор-5-метил-2-пропан-2-ілфенокси)метил]-1H-індазол;
3-[(2-трет-бутил-4-хлор-5-метилфенокси)метил]-1H-піразоло[3,4-b]піридин;
5-трет-бутил-2-метил-4-(1H-піразоло[3,4-b]піридин-3-ілметокси)бензонітрил;
5-[5-хлор-4-метил-2-(1H-піразоло[3,4-b]піридин-3-ілметокси)феніл]-1,2-оксазол
3-[(2-трет-бутил-4-хлор-5-метилфенокси)метил]-6-фтор-1H-піразоло[3,4-b]піридин;
2-[[3-[(2-трет-бутил-4-хлор-5-метилфенокси)метил]-1H-піразоло[3,4-b]піридин-6-іл]аміно]етанол;
2-[[3-[(2-трет-бутил-4-хлор-5-метилфенокси)метил]-1H-піразоло[3,4-b]піридин-6-іл]-метиламіно]етанол;
3-[(2-трет-бутил-5-метил-4-метилсульфонілфенокси)метил]-1H-піразоло[3,4-b]піридин;
3-[(2-трет-бутил-5-метил-4-метилсульфонілфенокси)метил]-1H-індазол;
2-[[3-[(2-трет-бутил-4-хлор-5-фторфенокси)метил]-1H-піразоло[3,4-b]піридин-6-іл]аміно]етанол;
3-[(2-трет-бутил-4-хлор-5-фторфенокси)метил]-6-фтор-1H-піразоло[3,4-b]піридин;
2-[[3-[(2-трет-бутил-4-хлор-5-метилфенокси)метил]-1H-піразоло[3,4-b]піридин-6-іл]окси]етанол;
2-[[3-[(2-трет-бутил-4-хлор-5-фторфенокси)метил]-1H-піразоло[3,4-b]піридин-6-іл]-метиламіно]етанол;
3-[[3-[(2-трет-бутил-4-хлор-5-метилфенокси)метил]-1H-піразоло[3,4-b]піридин-6-іл]окси]пропан-1,2-діол;
3-[5-хлор-4-метил-2-(1H-піразоло[3,4-b]піридин-3-ілметокси)феніл]-N-(2-метоксіетил)бензамід;
[3-[5-хлор-4-метил-2-(1H-піразоло[3,4-b]піридин-3-ілметокси)феніл]феніл]-морфолін-4-ілметанон;
3-[5-хлор-4-метил-2-(1H-піразоло[3,4-b]піридин-3-ілметокси)феніл]-N,N-диметилбензамід;
3-[5-хлор-4-метил-2-(1H-піразоло[3,4-b]піридин-3-ілметокси)феніл]-N-(2-гідроксіетил)бензамід;
3-[[4-хлор-2-(2-метоксипіридин-3-іл)-5-метилфенокси]метил]-1H-піразоло[3,4-b]піридин;
3-[5-хлор-4-метил-2-(1H-піразоло[3,4-b]піридин-3-ілметокси)феніл]-4-фтор-N,N-диметилбензамід;
[3-[5-хлор-4-метил-2-(1H-піразоло[3,4-b]піридин-3-ілметокси)феніл]-4-фторфеніл]-морфолін-4-ілметанон;
3-[(2-трет-бутил-4-хлор-5-метилфенокси)метил]-1H-піразоло[4,3-b]піридин;
3-[5-хлор-4-метил-2-(1H-піразоло[4,3-b]піридин-3-ілметокси)феніл]-N,N-диметилбензамід;
3-[(2-трет-бутил-4-хлор-5-фторфенокси)метил]-1H-піразоло[4,3-b]піридин;
2-[[3-[(2-трет-бутил-4-хлор-5-метилфенокси)метил]-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-6-іл]-метиламіно]етанол;
3-[[3-[(2-трет-бутил-4-хлор-5-метилфенокси)метил]-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-6-іл]-метиламіно]пропан-1,2-діол;
3-[5-хлор-4-метил-2-(1H-піразоло[4,3-b]піридин-3-ілметокси)феніл]-4-фтор-N,N-диметилбензамід;
1-[3-[(2-трет-бутил-4-хлор-5-метилфенокси)метил]-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-6-іл]азетидин-3-ол;
2-[[3-[(2-трет-бутил-4-хлор-5-метилфенокси)метил]-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-6-іл]аміно]етанол;
2-[[3-[(2-трет-бутил-4-хлор-5-метилфенокси)метил]-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-6-іл]окси]етанол;

5-трет-бутил-4-[[6-(3-гідроксиазетидин-1-іл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-3-іл]метокси]-2-метилбензонітрил;

5-трет-бутил-4-[[6-[2-гідроксіетил(метил)аміно]-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-3-іл]метокси]-2-метилбензонітрил;

3-[[3-[(2-трет-бутил-4-хлор-5-метилфенокси)метил]-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-6-іл]окси]пропан-1,2-діол;

5-трет-бутил-4-[[6-(2-гідроксіетиламіно)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-3-іл]метокси]-2-метилбензонітрил;

5-трет-бутил-4-[[6-[2,3-дигідроксипропіл(метил)аміно]-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-3-іл]метокси]-2-метилбензонітрил;

5-трет-бутил-4-[[6-(2,3-дигідроксипропокси)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-3-іл]метокси]-2-метилбензонітрил;

5-трет-бутил-4-[[6-(2-гідроксиетокси)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-3-іл]метокси]-2-метилбензонітрил;

4-[3-[5-хлор-4-метил-2-(1H-піразоло[3,4-b]піридин-3-ілметокси)феніл]-4-фторбензоїл]-1-метилпіперазин-2-он;

3-[5-хлор-4-метил-2-(1H-піразоло[3,4-b]піридин-3-ілметокси)феніл]-4-фтор-N-(2-метоксіетил)-N-метилбензамід;

4-[3-[5-хлор-2-(1H-індазол-3-ілметокси)-4-метилфеніл]-4-фторбензоїл]-1-метилпіперазин-2-он;

[3-[5-хлор-4-метил-2-(1H-піразоло[3,4-b]піридин-3-ілметокси)феніл]-4-фторфеніл]-піролідин-1-ілметанон;

2-хлор-5-[2-фтор-5-(піролідин-1-карбоніл)феніл]-4-(1H-піразоло[3,4-b]піридин-3-ілметокси)бензонітрил;

4-[3-[5-хлор-4-метил-2-(1H-піразоло[3,4-c]піридин-3-ілметокси)феніл]-4-фторбензоїл]-1-метилпіперазин-2-он;

3-[(2-трет-бутил-4-метилсульфонілфенокси)метил]-1H-піразоло[3,4-b]піридин;

3-[5-хлор-4-метил-2-(1H-піразоло[3,4-c]піридин-3-ілметокси)феніл]-4-фтор-N-(2-метоксіетил)-N-метилбензамід;

3-[[4-хлор-2-(2-метоксипіридин-3-іл)-5-метилфенокси]метил]-1H-піразоло[3,4-c]піридин;

4-трет-бутил-2-метил-5-(1H-піразоло[3,4-b]піридин-3-ілметокси)бензонітрил;

4-трет-бутил-2-метил-5-(1H-піразоло[3,4-c]піридин-3-ілметокси)бензонітрил;

трет-бутил 3-((2-трет-бутил-4-хлор-5-метилфенокси)метил)-6,7-дигідро-1H-піразоло[4,3-c]піридин-5(4H)-карбоксилат;

1-(3-((2-трет-бутил-4-хлор-5-метилфенокси)метил)-6,7-дигідро-1H-піразоло[4,3-c]піридин-5(4H)-іл)етанон;

1-(3-((2-трет-бутил-4-хлор-5-метилфенокси)метил)-6,7-дигідро-1H-піразоло[4,3-c]піридин-5(4H)-іл)-2-метоксиетанон;

3-((2-трет-бутил-4-хлор-5-метилфенокси)метил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-піразоло[3,4-c]піридин;

1-(3-((2-трет-бутил-4-хлор-5-метилфенокси)метил)-4,5-дигідро-1H-піразоло[3,4-c]піридин-6(7H)-іл)етанон;

1-(3-((2-трет-бутил-4-хлор-5-метилфенокси)метил)-4,5-дигідро-1H-піразоло[3,4-c]піридин-6(7H)-іл)-2-метоксиетанон;

3-((4-хлор-2-(2-метоксипіридин-3-іл)-5-метилфенокси)метил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-піразоло[3,4-c]піридин;

1-(3-((4-хлор-2-(2-метоксипіридин-3-іл)-5-метилфенокси)метил)-4,5-дигідро-1H-піразоло[3,4-c]піридин-6(7H)-іл)етанон;

3-((2-трет-бутил-4-хлор-5-метилфенокси)метил)-1H-піразол;

4-((1H-піразол-3-іл)метокси)-5-трет-бутил-2-метилбензонітрил;

метил 3-((2-(трет-бутил)-4-хлор-5-метилфенокси)метил)-1H-піразол-5-карбоксилат;

(3-((2-(трет-бутил)-4-хлор-5-метилфенокси)метил)-1H-піразол-5-іл)(піролідин-1-іл)метанон;

3-((2-(трет-бутил)-4-хлор-5-метилфенокси)метил)-N,N-диметил-1H-піразол-5-карбоксамід;

та їх фармацевтично прийнятні солі.

Також, конкретні приклади сполук формули (I), як тут описано, вибрані з наступних:

4-трет-бутил-2-хлор-5-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]бензонітрил;

2-хлор-5-[2-фтор-5-(трифторметокси)феніл]-4-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]бензонітрил;

2-хлор-5-[2-фтор-5-(2,2,2-трифторетокси)феніл]-4-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]бензонітрил;

3-[[4-хлор-2-(2-метоксипіридин-3-іл)-5-метилфенокси]метил]-1H-піридазин-6-он;
3-[[4-хлор-2-(2-гідроксипіридин-3-іл)-5-метилфенокси]метил]-1H-піридазин-6-он;
2-хлор-4-[(6-оксо-1H-піридазин-3-іл)метокси]-5-фенілбензонітрил;
4-трет-бутил-2-метил-5-[(6-оксо-1H-піридазин-3-іл)метокси]бензонітрил;
2-хлор-5-(5-циклопропілокси-2-фторфеніл)-4-[(6-оксо-1H-піридазин-3-іл)метокси]бензонітрил;
4-трет-бутил-2-хлор-5-(1H-піразоло[3,4-c]піридин-3-ілметокси)бензонітрил;
2-хлор-5-(5-циклопропілокси-2-фторфеніл)-4-(1H-піразоло[3,4-c]піридин-3-ілметокси)бензонітрил;
4-трет-бутил-2-хлор-5-(1H-піразоло[3,4-b]піридин-3-ілметокси)бензонітрил;
2-хлор-5-(5-циклопропілокси-2-фторфеніл)-4-(1H-піразоло[3,4-b]піридин-3-ілметокси)бензонітрил;
2-хлор-5-[2-фтор-5-(трифторметокси)феніл]-4-(1H-піразоло[4,3-c]піридин-3-ілметокси)бензонітрил;
2-хлор-5-[2-фтор-5-(трифторметокси)феніл]-4-(1H-піразоло[3,4-b]піридин-3-ілметокси)бензонітрил;
та їх фармацевтично прийнятні солі.

Додаткові конкретні приклади сполук формули (I), як тут описано, вибрані з наступних:
3-[(2-трет-бутил-4-хлор-5-метилфенокси)метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[(2-трет-бутил-4-хлор-5-фторфенокси)метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-трет-бутил-4-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]бензонітрил;
5-трет-бутил-2-метил-4-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]бензонітрил;
4-трет-бутил-2-метил-5-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]бензонітрил;
3-[(4-хлор-2-циклогексил-5-метилфенокси)метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
5-трет-бутил-2-метил-4-[(5-оксо-4-пропан-2-іл-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]бензонітрил;
3-[(4-хлор-5-метил-2-пропан-2-ілфенокси)метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[(4-хлор-2-циклобутил-5-метилфенокси)метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[[4-хлор-5-метил-2-[3-(морфолін-4-карбоніл)феніл]фенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[[4-хлор-5-метил-2-(1,2-оксазол-5-іл)фенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
2-хлор-4-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]-5-фенілбензонітрил;
2-хлор-4-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]-5-[3-(1H-піразол-3-іл)феніл]бензонітрил;
2-хлор-5-[3-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)феніл]-4-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]бензонітрил;
3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-4-фтор-N,N-диметилбензамід;
3-[[4-хлор-2-(2-метоксипіридин-3-іл)-5-метилфенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[[4-хлор-2-(2-фтор-5-пропан-2-ілоксифеніл)-5-метилфенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[[4-хлор-2-[2-фтор-5-(піролідин-1-карбоніл)феніл]-5-метилфенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
4-[3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-4-фторбензоїл]-1-метилпіперазин-2-он;
3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-4-фтор-N-(2-метоксіетил)-N-метилбензамід;
3-[[4-хлор-2-[2-фтор-5-(оксолан-2-ілметокси)феніл]-5-метилфенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
2-[3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-4-фторфенокси]-N,N-диметилацетамід;
N-[[3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-4-фторфеніл]метил]-2-метокси-N-метилацетамід;
2-хлор-5-(2-фторфеніл)-4-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]бензонітрил;
2-хлор-5-(2-фтор-3-метоксифеніл)-4-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]бензонітрил;
2-хлор-5-(2-фтор-5-пропан-2-ілоксифеніл)-4-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]бензонітрил;
3-[[4-хлор-2-(5-циклопропілокси-2-фторфеніл)-5-метилфенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
2-хлор-5-(5-циклопропілокси-2-фторфеніл)-4-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-

іл)метокси]бензонітрил;

5-трет-бутил-2-метил-4-(1H-піразоло[3,4-b]піридин-3-ілметокси)бензонітрил;

2-[[3-[(2-трет-бутил-4-хлор-5-метилфенокси)метил]-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-6-іл]-метиламіно]етанол;

2-[[3-[(2-трет-бутил-4-хлор-5-метилфенокси)метил]-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-6-іл]окси]етанол;

2-хлор-5-[2-фтор-5-(піролідин-1-карбоніл)феніл]-4-(1H-піразоло[3,4-b]піридин-3-ілметокси)бензонітрил;

3-[5-хлор-4-метил-2-(1H-піразоло[3,4-c]піридин-3-ілметокси)феніл]-4-фтор-N-(2-метоксіетил)-N-метилбензамід;

та їх фармацевтично прийнятні солі.

Також додаткові конкретні приклади сполук формули (I), як тут описано, вибрані з наступних:

2-хлор-5-(5-циклопропілокси-2-фторфеніл)-4-[(6-оксо-1H-піридазин-3-іл)метокси]бензонітрил;

4-трет-бутил-2-хлор-5-(1H-піразоло[3,4-b]піридин-3-ілметокси)бензонітрил;

та їх фармацевтично прийнятні солі.

Також конкретні приклади сполук формули (I), як тут описано, вибрані з наступних:

4-[(2-трет-бутил-4-хлор-5-метилфенокси)метил]-2H-триазол;

3-[(2-трет-бутил-4-хлор-5-метилфенокси)метил]-5-феніл-1H-піразол;та

5-трет-бутил-2-метил-4-[(5-феніл-1H-піразол-3-іл)метокси]бензонітрил.

Додаткові конкретні приклади сполук формули (I), як тут описано, вибрані з наступних:

5-трет-бутил-2-метил-4-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]бензонітрил;

5-трет-бутил-2-хлор-4-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]бензонітрил;і

5-трет-бутил-2-фтор-4-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]бензонітрил;

та їх фармацевтично прийнятні солі.

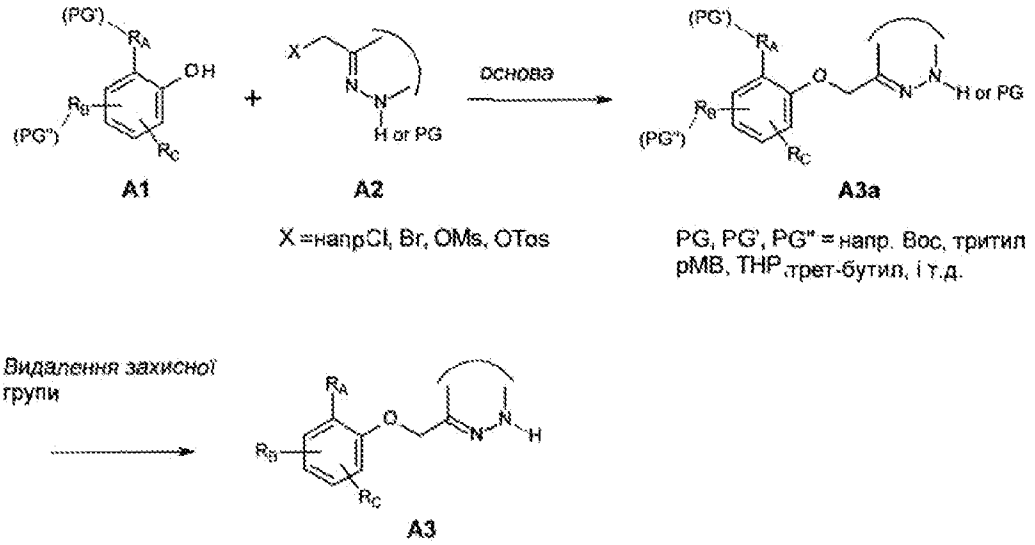
Спосіби одержання сполук формули (I), як тут описано, є об'єктом даного винаходу.

Одержання сполук формули (I) згідно з даним винаходом може бути проведено послідовними або конвергентними шляхами синтезу. Синтези за винаходом показані на наступних загальних схемах. Навички, необхідні для проведення реакції і очищення одержаних продуктів відомі фахівцям в даній області техніки. У разі, якщо під час реакції одержують суміш енантіомерів або діастереоізомерів, ці енантіомери або діастереоізомери можуть бути розділені за допомогою способів, описаних тут, або способами, відомими фахівцеві в даній області, такими як, наприклад, (хіральна) хроматографія або кристалізація. Замісники та індекси, які використовуються в наступному описі способів мають значення, вказані тут.

Загальний опис винаходу дано в наступних розділах. Для одержання сполук формули (I), або в незахищеному, або в захищеному вигляді (PG = захисна група), ключовою стадією зазвичай є реакція зв'язування між відповідним фенольним структурним елементом A1, де R_A являє собою обов'язковий ортозамісник арил-гідроксигрупи, R_B є замісником в другому положенні фенільного кільця, який зазвичай необхідно ввести або модифікувати (включаючи відповідний захист в разі присутності будь-якої потенційно заважаючої функціональної групи в складі R_A і R_B), і R_C є будь-якою іншою функціональною групою, яка зазвичай присутня в вихідній сполуці та залишається немодифікованою, з необхідним структруним елементом A2 з одержанням заміщеного фенілефіру формули A3 (Схема 1). В контексті даного винаходу, A2 зазвичай складається з 5 або 6-членного гетероциклу, що містить два суміжних атоми азоту, один з яких несе водень (або відповідну захисну групу PG, якщо азот зберігається захищеним), та метильну групу, яка заміщена відповідною групою X, що заміщується. X може бути галогеном, таким як наприклад хлор, бром або йод або будь-якою іншою, групою, що заміщується, такою як тозилат або мезилат. A2 також може бути біциклічним, де 6 членне кільце, яке є ароматичним, або насиченим, та яке може містити додаткові атоми азоту та додаткові замісники, конденсувало з первинним 5-членним гетероциклом. Реакція зв'язування між A1 і A2, які обидва можуть містити незалежні одну від одної захисні групи PG, PG', або PG'' в разі необхідності, зазвичай проводиться в присутності основи, такої як карбонат калію, карбонат цезію або гідрид натрію, відповідного розчинника, такого як ТГФ, ДМФ, CH_3CN або аналогічного, при температурах в діапазоні від мінус 20°C до температури кипіння розчинника, або при більш високих температурах в закритому посуді з одержанням продукту зв'язування A3a. У більшості випадків, якщо захист не потрібно, A3a є еквівалентним A3 і вже є прикладом структури формули (I), однак, якщо A3a містить будь-яку захисну групу PG або PG' або PG'', таку як,наприклад, BOC або тритил, трет-бутил, pMB, MOM, SEM, бензил або аналогічну, вони можуть бути видалені в відомих умовах, які залежать від природи захисної групи PG. BOC, трет-бутил, pMB і тритил, MOM, SEM, наприклад, можуть бути видалені в присутності кислоти,

такої як ТФО, HCl, HBr, H_2SO_4 або аналогічної у відповідному розчиннику, такому як CH_2Cl_2, ТГФ, вода, діоксан або аналогічному, де бензил або аналогічна група можуть бути видалені каталітичною гідрогенізацією (наприклад, H_2, Pd на вугіллі або аналогічні, в етанолі, метанолі, воді, EtOAc або HOAc або аналогічному, при різних температурах). SEM також можна видалити обробкою фторидом (наприклад, тетрабутиламонію фторидом в HMPT або DMPU або аналогічному). Стратегії захисних груп для множини функціональних груп (включаючи умови для захисту та депротекції) добре описані, наприклад в "Protective Groups in Organic Chemistry" під авторством T. W. Greene і P. G. M. Wutts, 5th Ed., 2014, John Wiley & Sons, N.Y.). Депротекція A3a, якщо необхідно, яка може містити кілька стадій, якщо PG, PG' або PG'' є відмінними один від одного, дасть незахищену сполуку формули A3, яка відповідає сполукам формули (I), як заявлено в формулі винаходу.

Схема 1:

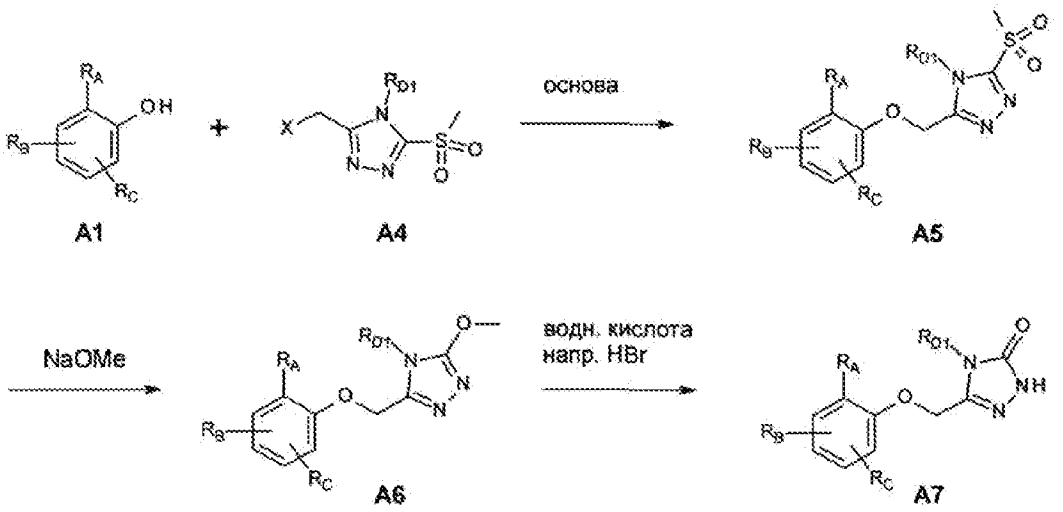


Наступні модифікації продуктів зв'язування

У деяких випадках, в залежності від природи використовуваного структурного елемента A2 для реакції зв'язування, продукт зв'язування ще не є необхідною сполукою та необхідні додаткові модифікації, які відрізняються від простих реакцій з захисними групами, для одержання сполуки формули A3 (Схема 2).

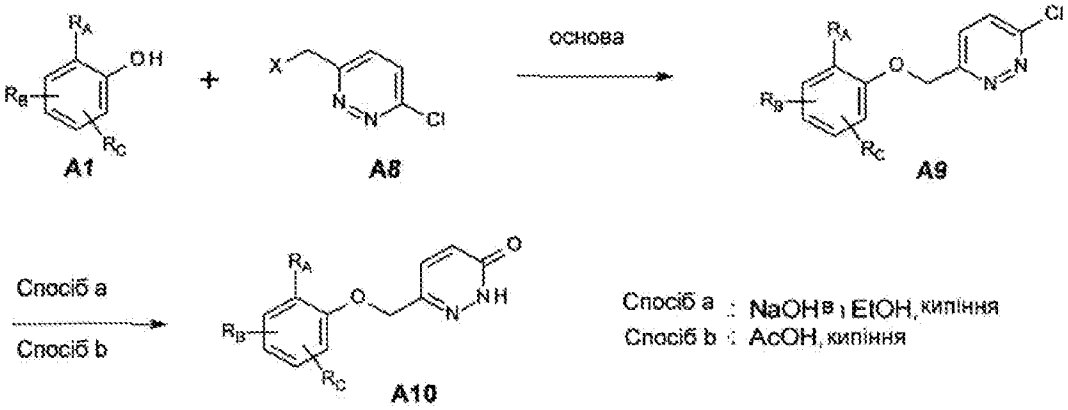
Для триазолонів: Якщо, наприклад, комерційний триазоловий структурний елемент, такий як A4, де R_{D1} = метил, використовується як A2 в реакції зв'язування з фенолом A1, яка проводиться в умовах, описаних вище, тоді відповідні подальші трансформації проміжного продукту зв'язування A5 включають: 1) обробку A5 метоксидом натрію в розчиннику, такому як метанол, при температурах в діапазоні від 0°C до температури кипіння розчинника з одержанням гетероарил-метилового ефіру A6, і 2) гідроліз сполуки A6 в присутності сильної кислоти, такої як HCl, HBr, H_2SO_4 або п-толуолсульфонова кислота або аналогічна, в розчинниках, таких як оцтова кислота, що містить деяку кількість води при температурах в діапазоні від 0°C до 130°C з одержанням триазолонів формули A7, які є підмножиною сполук формули A3, показаних на Схемі1.

Схема 2:



Для піридазинонів: Якщо, наприклад, комерційно доступний піридазиноновий структурний елемент, такий як A8 використовується в реакції зв'язування з фенолом A1, тоді наступні трансформації, які необхідні для одержання піридазинонів формули A10, які є підмножиною прикладів формули A3, показані на Схемі 3. У цьому випадку феноловий структурний елемент формули A1 обробляють відповідним 3-хлор-6-хлорметил-піридазином A8 з одержанням хлорпіридазинової проміжної сполуки формули A9. Хлорметил-піридазини формули A9 є комерційно доступними або можуть бути одержані відповідно до відомих способів з літератури. Реакція зв'язування здійснюється в присутності основи і в реакційних умовах, описаних вище. Проміжна сполука A10 может бути перетворена в необхідні піридазинони формули A3 використанням різних способів. Спосіб A, наприклад, заснований на обробці сполуки A9 відповідною основою, наприклад, NaOH, KOH або аналогічною в присутності води або розчинника, що містить воду, при температурах в діапазоні від -20°C до температури кипіння використовуваних розчинників з одержанням необхідних піридазинонів формули A10. Альтернативно, у відповідності зі способом B, конверсія A9 в A10 також можлива, наприклад, обробкою сполуки A9 карбоновою кислотою, такою як оцтова кислота, мурашина кислота або аналогічною, при температурах в діапазоні від 0°C до 150°C, з подальшою водною обробкою.

Схема 3:



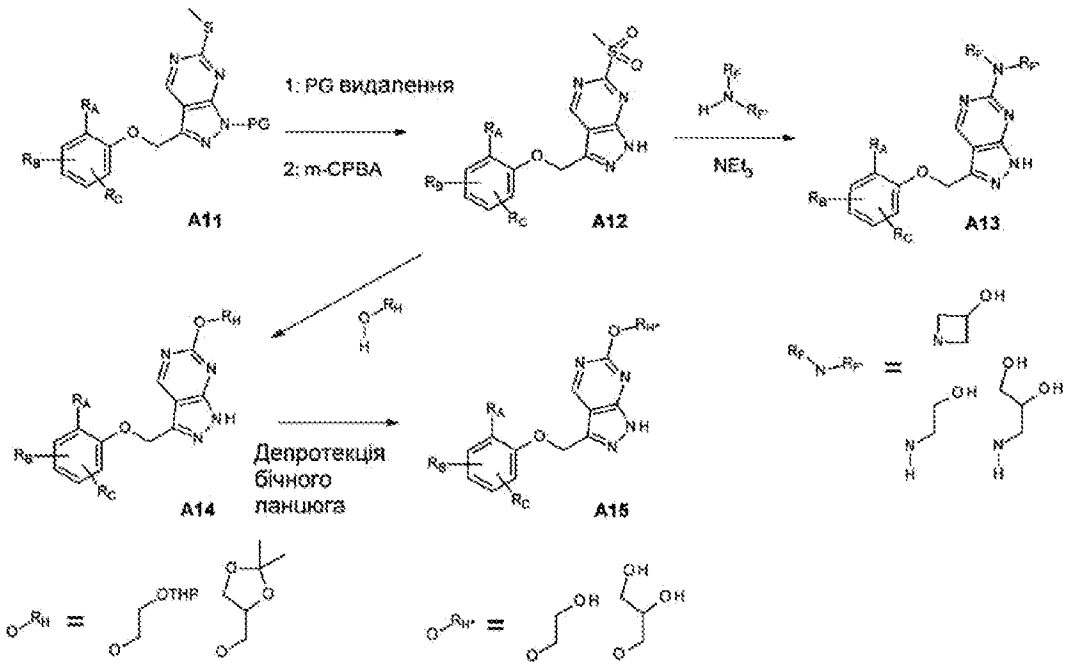
Подальша розробка відповідних сполук формули A3

У деяких випадках, реакція зв'язування між фенолом A1 і структурним елементом A2 дає біциклічну проміжну сполуку, таку як, наприклад, тіоефір A11 (Схема 4). A11 може бути використано для введення, наприклад, відповідної солюбілізуючої групи, яка додатково змінює всі якості сполук. Для їх одержання захисну групу PG сплоуки A11 видаляють відповідною

обробкою в залежності від природи PG: наприклад, Boc, тритил або THP групи можуть бути видалені за допомогою обробки сильними кислотами, такими як HBr, HCl, ТФО або аналогічними, у відповідному розчиннику, такому як діоксан, вода, етанол, метанол або ДХМ або аналогічному при температурах в діапазоні від -20°C до температури кипіння розчинника. Після видалення PG проміжну сполуку піддають окисленню з одержанням метилсульфону A12. Відповідні окислюючі реагенти являють собою, наприклад, m-CPBA в ДХМ, оксон в MeOH/H_2O, H_2O_2, $KMnO_4$ в воді/AcOH або множина інших. Обробка сполуки A12 відповідним аміном $NR_FR_{F'}$ як показано на Схемі 4, який може бути в надлишку, в розчиннику, такому як ТГФ або N-метилпіролідон або ДМСО, або аналогічний, при температурах в діапазоні від 0°C до температури кипіння розчинника або до 200°C в закритій пробірці або мікрохвильовій печі дасть амінопіримідини формули A13.

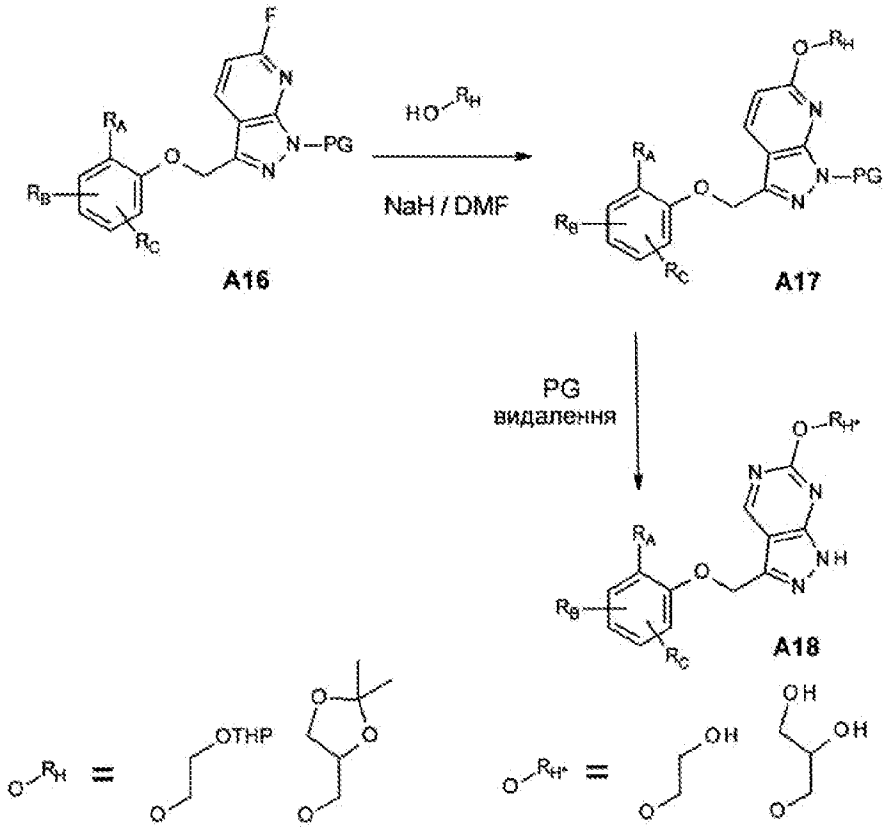
Альтернативно, A12 можна обробити відповідним спиртом HO-R_H (відповідним чином захищеним, як THP) в прісутності основи, такої як NaH, KH, Cs_2CO_3, Na_2CO_3 або аналогічної, у відповідному розчиннику, такому як ДМФ, ТГФ, DMA або діоксан або т.п. при температурах в діапазоні від 0°C до температури кипіння розчинника, з одержанням сполуки формули A14. Будь-які захисні групи бічного ланцюга можуть бути легко видалені за допомогою обробки кислотою, такою як ТФО в ДХМ для групи THP або, наприклад водною HCl для ацетоніду з одержанням необхідних незахищених сполук формули A15.

Схема 4:



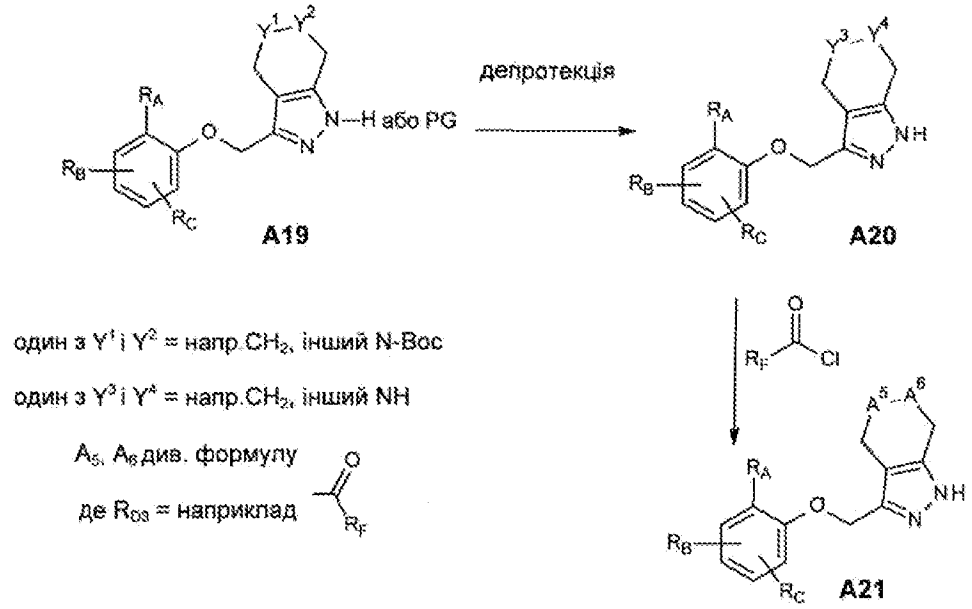
Аналогічно тому, як це описано вище для піримідинів, захищений фторпіридин формули A16 (PG = тритил або Boc) (Схема 5) може бути оброблений відповідним спиртом HO-R_H (відповідно захищеним у вигляді THP ефірів або ацетоніду, якщо він містить множину груп OH, як показано на Схемі 5) в присутності основи, такої як NaH, KH, Cs_2CO_3, Na_2CO_3 або т.п., у відповідному розчиннику, такому як ДМФ, DMA, ТГФ або т.п., при температурах в діапазоні від 0°C до температури кипіння розчинника, з одержанням заміщеного гідроксипіридину формули A17. Будь-які захисні групи піразолу (PG = наприклад, тритил, Boc, PMB) і будь-які захисні групи бічного ланцюга (THP, ацетонід або аналогічна) можуть бути легко видалені за допомогою обробки кислотою, такою як ТФО в ДХМ або, наприклад, водною HCl, HBr або т.п., з одержанням необхідних незахищених сполук формули A18.

Схема 5:



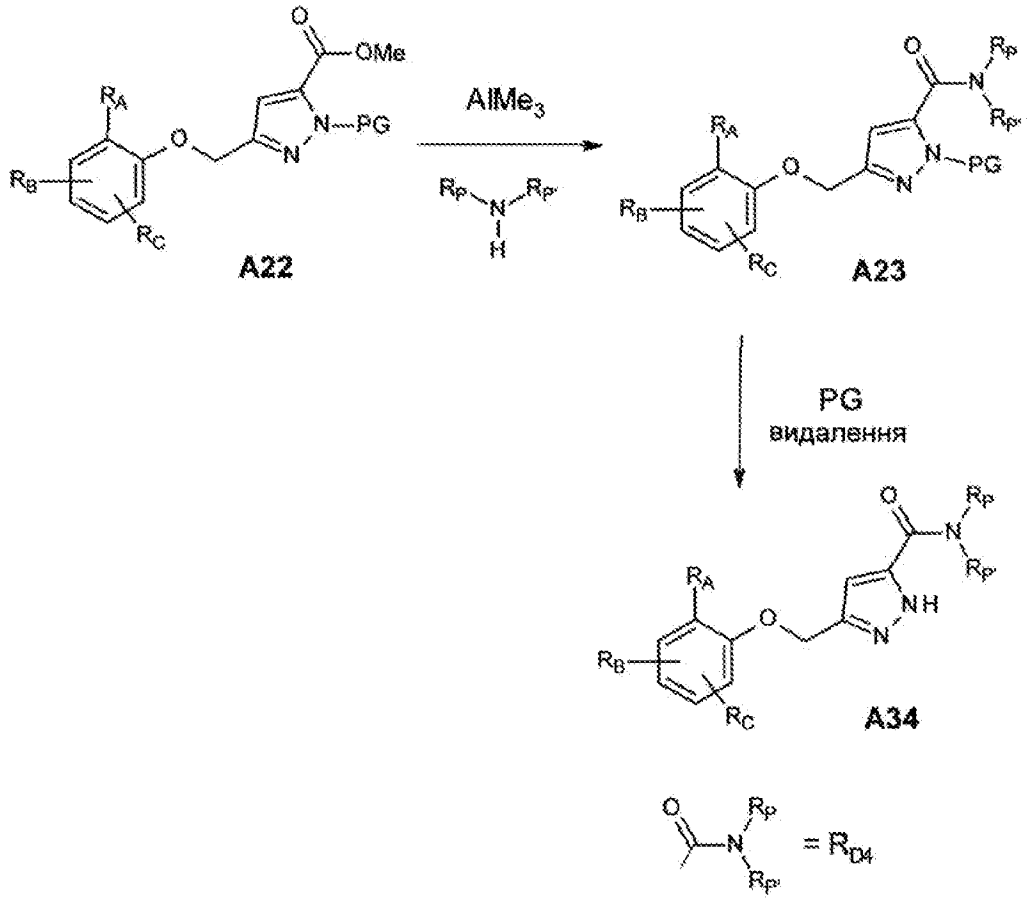
У деяких випадках, реакція зв'язування між фенолом A1 і структурним елементом A2 дає відповідно захищену біциклічну проміжну сполуку, таку як, наприклад, піразолопіперидини A19 (Схема 6). Ці сполуки несуть, наприклад, Boc групу по азоту Y^1 або Y^2 піперидину і можливо захисну групу PG на піразолі, яка, як описано вище, може являти собою, наприклад, Boc, тритил, THP або аналогічну. Для подальшої обробки всі захисні групи видаляються у відповідних умовах, таких як ТФО в ДХМ або HCl в діоксані або аналогічних, з одержанням незахищеної похідної піперидину A20. З метою одержання сполук, необхідних для даного винаходу, A19 обробляють хлорангідридом в присутності основи, такої як NEt_3, основа Хуніга, піридиніли т.п., в розчиннику, такому як ДХМ, ДМФ, діоксан або аналогічний з одержанням необхідних заміщених піперидинів формули A21, які показані на Схемі 6. Подальша трансформація також можлива з карбоновими кислотами, які є активованими множиною інших різних способів; Відповідні умови добре відомі кваліфікованим фахівцям.

Схема 6:

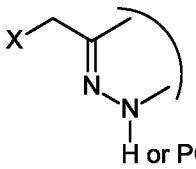


У деяких випадках, реакція зв'язування між фенолом A1 і структурним елементом A2 дає відповідним чином захищений ефір піразол-карбонової кислоти A22 (Схема 7). Незважаючи на те, що дана сполука саме по собі є прикладом сполуки формули (I) після звичайного видалення піразол захисної групи PG, ефірна група також є корисною для додаткової модифікації. A22 можна, наприклад, обробити відповідним аміном $NR_PR_{P'}$ в присутності $AlMe_3$ в відповідному розчиннику, такому як ДХМ, CH_3Cl, ТГФ або діоксан або аналогічному, при температурах в диіапазоні від -20°C до температури кипіння розчинника з одержанням аміду карбонової кислоти формули A23. Видалення захисної групи піразолу у відповідних умовах, згаданих вище, дасть потім необхідний амід піразол-карбонової кислоти A34, який є прикладом сполуки формули (I) і в якому замісники R_P і $R_{P'}$ визначені як R_{D4} в формулі винаходу.

Схема 7:



Загальний синтез конкретних підгруп проміжних сполук формули A2, використовуваних в даному винаході



A2

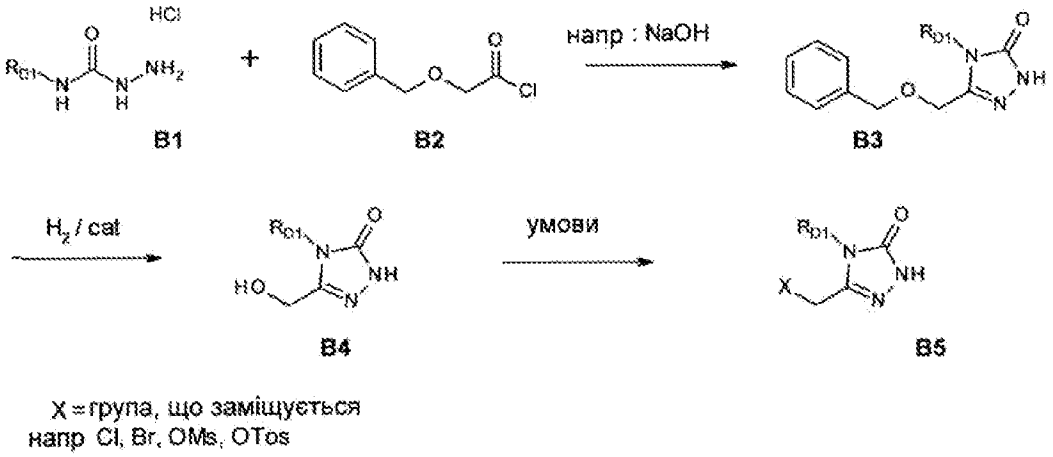
X = e.g. Cl, Br, OMs, OTos

A) Заміщені триазолони

Триазолонові проміжні сполуки формули B5, в яких R_{D1} можуть бути більш складними, ніж метил, є підгрупою сполук формули A2 і можуть бути одержані відповідно до послідовності, яка показана на Схемі 8. Відповідним чином N-заміщений гідразинкарбоксамід формули B1, який є комерційно доступним або може бути одержаний відповідно до способів, відомих в літературі, обробляють бензилоксіацетилхлоридом B2 і водною основою, наприклад, NaOH, KOH, K_2CO_3 або аналогічною, у відповідному розчиннику, такому як ТГФ або т.п. з одержанням захищеної триазолонової проміжної сполуки формули B3. Ця проміжна сполука може бути легко дебензилована з використанням умов, відомих в рівні техніки, які включають, наприклад, гідрогенізування з відповідними каталізаторами, такими як Pd/C, PtO_2, $Pd(OH)_2/C$ або аналогічними, в розчинниках, таких як метанол, оцтова кислота, етилацетат або навіть вода, з одержанням гідроксиметильної проміжної сполуки B4. Введення групи X, що заміщується, з одержанням необхідного структурного елемента B5 відбувається з використанням відповідних умов, які залежать від введеної групи, що заміщується. Якщо, наприклад, X = Cl, проміжна сполука B4 може бути оброблена $COCl_2$ з одержанням B5, де X = Cl. Якщо, наприклад, X = Br, обробка CBr_4 і PPh_3 може бути використана. Якщо X = мезилат або тозилат, тоді B4 може бути оброблено відповідним сульфонілхлоридом (метансульфонілхлорид або п-толуолсульфонілхлорид) в присутності основи, такої як триетиламін, піридин, DMAP, основа Хуніга або аналогічної, у відповідному розчиннику, такому як CH_2Cl_2 або ТГФ або аналогічному, при температурах в діапазоні від -78°C до температури кипіння розчинника з одержанням B5, в

якому R_{D1} визначено відповідно до формули винаходу.

Схема 8:



B) 1H-піразолопіридини, піразолопіримідини, індазоли і аналогічні

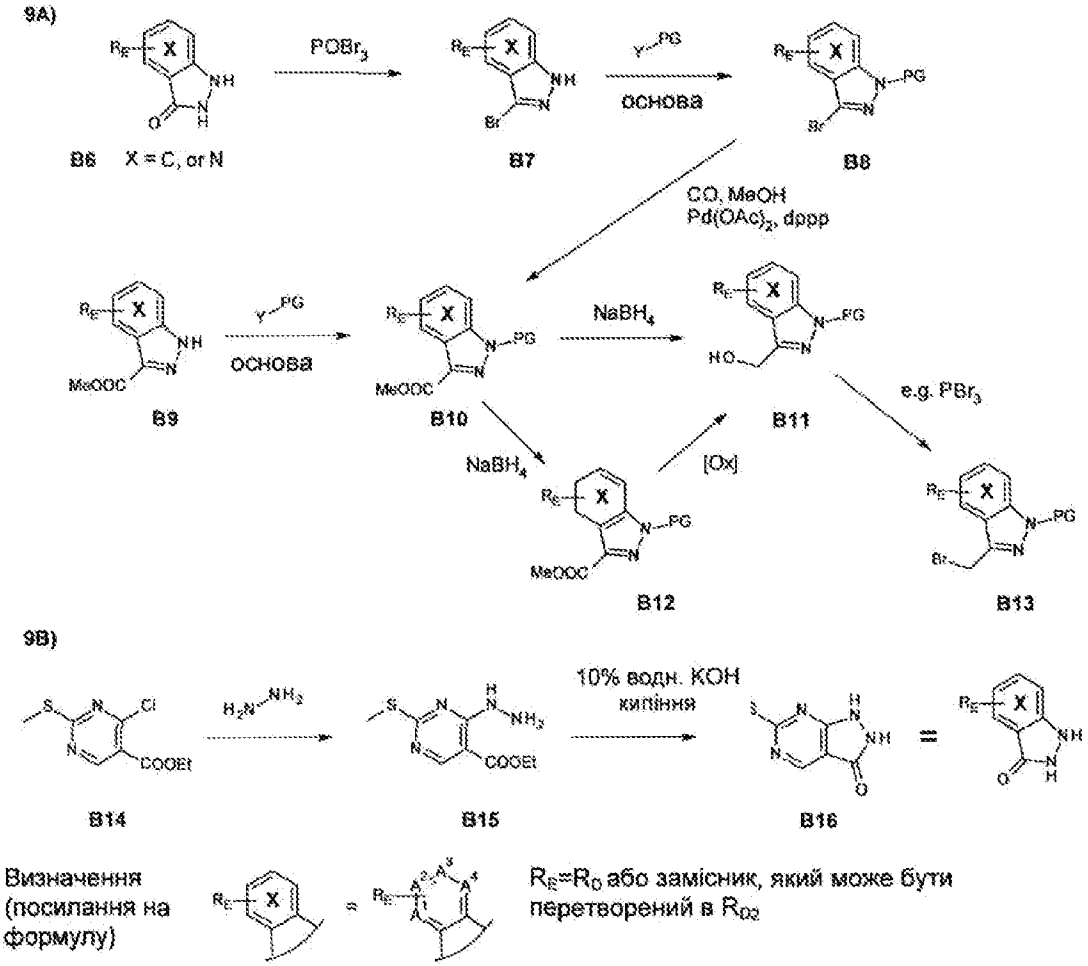
Відповідним чином функціоналізовані піразолопіридини, піразолопіримідини та індазоли B13 знову є підгрупою структурних елементів формули A2, які застосовуються в даному винаході для одержання сполук формули (I) (Схема 9A). Відповідні попередники для синтезу цих біциклічних сполук формули B13 є комерційно доступними або можуть бути одержані відповідно до методик, які описані в літературі. Наприклад, є можливим застосовувати індазолони або аза-індазолони B6 в якості вихідних речовин. Такі сполуки є комерційно доступними або можуть бути створені заново. Приклад створення нової сполуки формули B6 буде дано додатково нижче.

Для обробки B6, сполука може бути оброблена $POBr_3$ для одержання бромованої проміжної сполуки B7. Хлорпохідну також може бути використано, хоча вона буде менш реактивною в наступних трансформаціях; в цьому випадку необхідно застосовувати відповідний реагент (наприклад, $POCl_3$ для хлорпохідної). Проміжну сполуку B7 потім піддають захисту по атому азоту за допомогою відповідної захисної групи PG з одержанням B8. PG може бути, наприклад, групою PMB або тритильною групою або аналогічним. Відповідні умови, які залежать від природи введеної захисної групи повинні застосовуватися; наприклад, для PG = PMB хлорметил-4-метоксибензол в присутності основи, такої як Cs_2CO_3, Na_2CO_3 або аналогічної в розчиннику, такому як ДМФ, ТГФ або CH_3CN або аналогічної при температурах в діапазоні від 0°C до температури кипіння розчинника, або для PG = тритилхлордифенілметил-бензол в присутності основи такої як триетиламін, основа Хуніга, Na_2CO_3 або CS_2CO_3 або аналогічної в розчиннику, такому як ТГФ, ДМФ або аналогічному, при температурах в діапазоні від 0°C до температури кипіння розчинника. Для одержання ефіру B10 з броміду B8, сполуку обробляють монооксидом вуглецю в присутності метанолу, відповідного Pd каталізатора, такого як, наприклад, $Pd(OAc)_2$ і відповідного ліганда, такого як наприклад 1,3-біс(дифенілфосфіно)-пропан (dppp) у відповідному розчиннику, такому як ДМФ і при відповідній температурі. Залежно від положення атомів азоту і замісника R_E, відповідні ефіри B9 можуть бути комерційно доступні і можуть бути перетворені в необхідну проміжну сполуку B10 з використанням умов, як описано вище для конверсії B7 в B8. Для можливості введення групи, що заміщується, по екзоциклічному вуглецю, ефірну групу B10 можна відновити до спирту B11 з використанням умов, добре відомих в рівні техніки, таких як $LiBH_4$ або $NaBH_4$ в MeOH, EtOH або ТГФ або аналогічному або DIBAL в толуолі або ДХМ або аналогічним при температурах в діапазоні від -20°C до температури кипіння розчинника. Необхідно відзначити, що в деяких випадках і в залежності від реакційних умов і природи гетероциклу B10 може спостерігатися деяке надлишкове відновлення, даючи сполуку B12. Якщо це відбувається, окислення з відповідним окислюючими агентом [Ox], таким як, наприклад, хлоранілін і безводному розчиннику, такому як толуол, бензол або ДХМ може знову дати B11. Для одержання необхідної проміжної сполуки B13, яку наведене тут як приклад з бромідом групи, що заміщується, B11 можна обробити, наприклад, за допомогою PBr_3 або, альтернативно, за допомогою CBr_4, в присутності PPh_3 в відповідному розчиннику, такому як CH_3CN або ДХМ або аналогічному. Інші групи, що заміщуються, такі як хлорид або мезилат або тозилат можуть також бути можливими; умови для

їх створення відомі кваліфікованим фахівцям.

Вихідні сполуки формули B6 є або комерційно доступними або можуть бути одержані відповідно до Схеми 9B, якщо необхідна конкретна ділянка заміщення. У конкретному прикладі, показаному нижче, відповідним чином заміщений попередник B14 обробляють гідразином в етанолі з одержанням гідразиду B15. Обробка B15 основою такою як, водний розчин NaOH або KOH з нагріванням дасть відповідну індазолонову похідну B16, яку може бути піддано стадіям синтезу, як показано вище.

Схема 9:



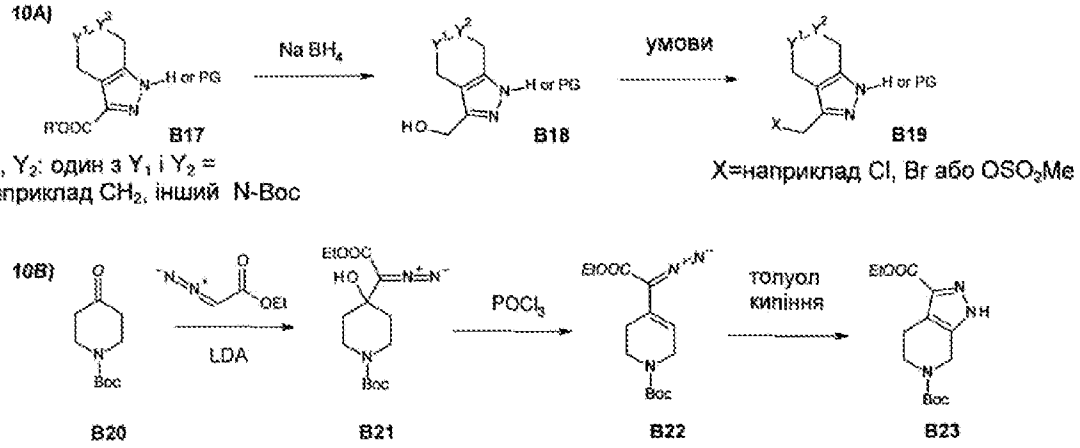
C) Піразолопіперидини

Відповідним чином функціоналізовані піразолопіперидини (один Y=N-Boc) або терагідроіндазоли (обидва Y=CH_2) B19 є іншою групою структурних елементів формули A2, які використовуються в даному винаході для одержання сполук формули (I) (Схема 10A). Відповідні попередники для синтезу цих біцикличних сполук формули B19 є комерційно доступними або можуть бути одержані відповідно до методик, які описані в літературі. Відповідним попередником або проміжною сполукою є, наприклад, ефір формули B17, який може бути захищений відповідною захисною групою PG, такою як наприклад Boc або тритил. Такі ефіри можуть бути відновлені до гідроксиметил похідних B18 з використанням відповідних відновлюючих агентів, таких як $NaBH_4$, $LiBH_4$ або DIBAL або аналогічним в розчинниках, таких як MeOH, EtOH, ТГФ або аналогічних. Як описано вище, введення групи X, що заміщується, з одержанням необхідного структурного елемента B19 відбувається з використанням відповідних умов, які залежать від введеної групи, що заміщується. Якщо, наприклад, X = Cl, проміжна сполука B18 може бути оброблена $COCl_2$ з одержанням B19, де X = Cl. Якщо, наприклад, X = Br, обробка CBr_4 і PPh_3 може бути використана. Якщо X = мезилат або тозилат, тоді B18 може бути оброблено відповідним сульфонілхлоридом (метансульфонілхлорид або п-толуолсульфонілхлорид) в присутності основи, такої як триетиламін, піридин, DMAP, основа Хуніга або аналогічною у відповідному розчиннику, такому як CH_2Cl_2 або ТГФ або аналогічним при температурах в діапазоні від -78°C до температури кипіння розчинника з одержанням

структурного елемента B19.

Якщо відповідний вихідний матеріал B17 не є комерційно доступним, що може бути в разі деяких піразолопіперидинів, де одні Y = N-Boc, тоді можливим є синтетичний підхід, як показано на Схемі 10B. Комерційно доступний Boc-піперидин-4-он B20 піддають реакції альдольного типу з етилдіазоацетатом і відповідною основою, наприклад, LDA, LiHMDS або т.п. в розчиннику, такому як ТГФ або іншою або аналогічною при температурах в діапазоні від -78°C до температури кипіння розчинника з одержанням проміжної сполуки B21. B21 може бути зневоднено з одержанням B22, стадія, яка проводиться за допомогою обробки поширеним дегідратуючим агентом, таким як $POCl_3$ або аналогічним. Циклізація B22 з одержанням необхідного піразолопіперидину B23 досягається, наприклад, за допомогою нагрівання сполуки B22 в розчиннику, такому як толуол або ксилен або аналогічному аж до температури кипіння розчинника. Альтернативно, якщо розчинник має низьку точку кипіння, такий як ТГФ або бензол або аналогічний використовуваний, трансформація може бути проведена в закритій пробірці або, наприклад, в мікрохвильовій печі.

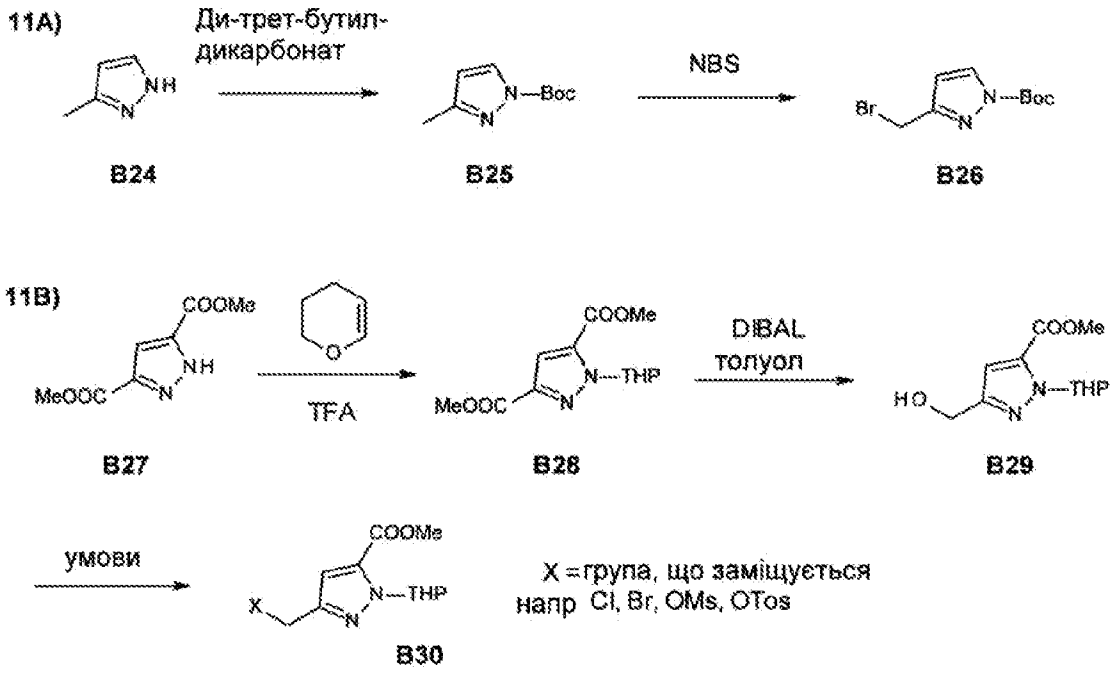
Схема 10:



D) Похідні піразолів і піразолкарбонової кислоти

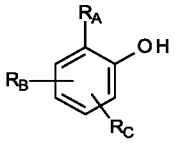
Відповідним чином функціоналізовані піразоли B26 або B29 є іншими підгрупами відповідних структурних елементів формули A2, які застосовуються в даному винаході для одержання сполук формули (I) (Схема 11). Відповідні попередники для синтезу сполук формули B26 і B29, відповідно, є комерційно доступними або можуть бути одержані відповідно до методик, які описані в літературі. Як показано на Схемі 11A, відповідний попередник являє собою метилпіразол B24, який може бути захищений, наприклад, ди-трет-бутил-дикарбонатом в умовах, які добре відомі кваліфікованим фахівцям з одержанням Boc-захищеної проміжної сполуки B25. Інші захисні групи замість Boc можуть бути використані в цьому перетворенні, як показано нижче для синтезу сполуки B29. Для одержання необхідного структурного елемента B26 з групою, що заміщується, проміжну сполуку B25 обробляють NBS і дибензоїлпероксидом в CCl_4 з одержанням бромометилового структурного елемента B26.

Схема 11:



Якщо необхідні піразоли з деякими додатковими замісниками, вони можуть бути одержані, наприклад з комерційно доступного діефіру B27 (Схема 11B). B27 може бути захищений, наприклад, у вигляді гемі-аміналю з THP: в цьому випадку B27 обробляють дигідропіранілом і ТФО або іншою підходящою кислотою, такою як п-толуолсульфонова кислота або аналогічною в розчиннику, такому як ДХМ або ТГФ або т.п. з одержанням захищеної діефірної проміжної сполуки B28. Одиночна ефірна група може бути потім відновлена за допомогою DIBAL в розчиннику, такому як толуол, бензол або ДХМ при температурах в діапазоні від -78°C до температури кипіння розчинника з одержанням гідроксиметил похідної B29. За аналогією з тим, як описано для інших структурних елементів, введення групи X, що заміщується, з одержанням необхідного структурного елемента B30 відбувається з використанням відповідних умов, які залежать від введеної групи, що заміщується. Якщо, наприклад, X = Cl, проміжна сполука B29 може бути оброблена $COCl_2$ з одержанням B30, де X = Cl. Якщо, наприклад, X = Br, обробка CBr_4 і PPh_3 може бути використана. Якщо X = мезилат або тозилат, тоді B29 може бути оброблено відповідним сульфонілхлоридом (метансульфонілхлорид або п-толуолсульфонілхлорид) в присутності основи, такої як триетиламін, піридин, DMAP, основа Хуніга або аналогічної, у відповідному розчиннику, такому як CH_2Cl_2 або ТГФ або аналогічним при температурах в діапазоні від -78°C до температури кипіння розчинника з одержанням структурного елемента B30.

Загальний синтез фенольних структурних елементів формули A1, застосовуваних у даному винаході



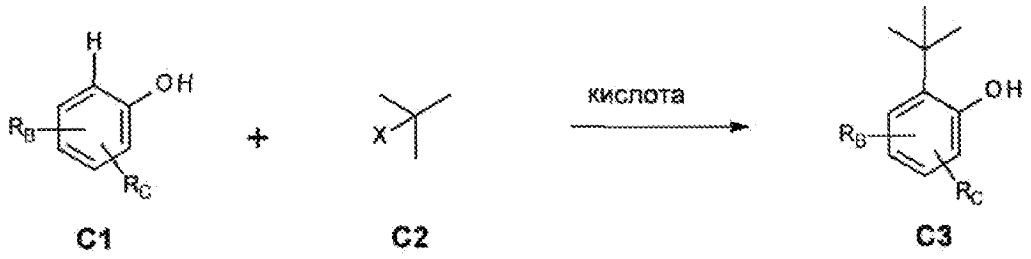
A1

Введення і обробка ортозамісника R_A, де $R_A \neq$ арил

В даному розділі описано синтез різних фенольних структурних елементів загальної формули A1. Незважаючи на те, що R_A означає замісник в ортоположенні OH групи, R_B являє собою замісник, який необхідно ввести, який може потребувати додаткової обробки протягом синтезу, а R_C являє собою один або декілька замісників, які присутні з самого початку та існують протягом синтезу. Для деяких бажаних фенольних проміжних речовин з ортозамісником R_A = трет-бутил, доступ можливий на основі відповідного фенолу з відсутнім замісником R_A. У цих випадках, як показано на Схемі 12, відповідний фенольний попередник C1 без ортозамісника R_A потім обробляють, наприклад трет-бутанолом (C2, X = OH) в якості попередника трет-бутилового замісника в присутності сильної кислоти, такої як сірчана кислота або п-толуолсульфонова кислота, фосфорна кислота або т.п. у відповідному розчиннику, такому як оцтова кіслота або аналогічна, при температурах в діапазоні від кімнатної температури до

температури кипіння розчинника або при більш високих температурах з точністю до 250°C, наприклад у закритій пробірці або в мікрохвильовій печі з одержанням о-трет-бутилфенол формули C3. Інші джерела для трет-бутилзамісника, такого як ізобутилен, 2-хлор-2-метилбутан (C2; X = Cl), 2-бромо-2-метилбутан (C2; X = Br), трет-бутилметиловий ефір (C2; X = OMe), або аналогічний також можуть бути використані в такій трансформації і відповідні аддитиви, такі як $AlCl_3$ або $ZnCl_2$ можуть бути використані для прискорення реакції. Залежно від місця заміщення вихідної сполуки, регіоізомери можуть бути одержані, які необхідно ідентифікувати і розділити.

Схема 12:



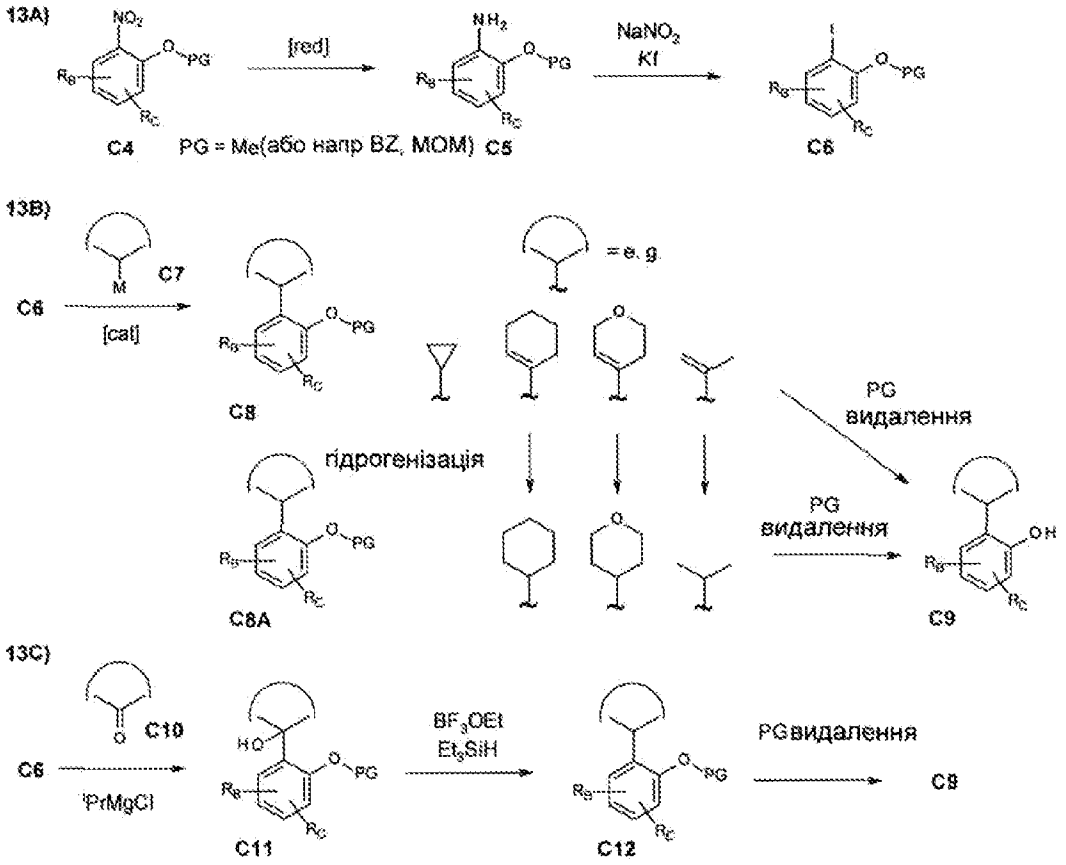
C1 C2 C3

Можливий синтез фенольних проміжних сполук з R_A замісниками, які відрізняються від трет-бутилу або ізо-бутилу може бути виконаний, як показано на Схемі 13. Ключовою проміжною сполукою є, наприклад йодид структури C6, який є відповідно захищеним за допомогою PG (наприклад, PG може бути метильною групою, бензильною групою або групою MOM або аналогічною, в залежності від сумісності захисної групи з умовами, які використовуються для синтезу) (Схема 13A). У контексті даного винаходу, C6 може бути одержаний з комерційно доступного, відповідним чином захищеного нітрофенолу C4, який може бути відновлений до відповідного аніліну C5 за допомогою способів і реагентів (показаних [червоним]), добре відомих в літературі, таких як відновлення за допомогою каталітичної гідрогенізації з використанням газоподібного водню і відповідного каталізатора, такого як Pd на вугіллі або аналогічним або інших відновлювальних умов, таких як цинковий пил або залізо в присутності слабої кислоти, такої як розчин хлориду амонію або оцтова кислота у відповідних розчинниках, таких як вода, етанол, метанол або їх суміші. Введення йоду проводиться з використанням добре відомих умов, таких як, наприклад, обробка C5 нітритом натрію і йодидом калію у воді при нагріванні з одержанням проміжної сплуки C6.

Як показано на Схемі 13B, аліфатичні або аліциклічні залишки R_A можуть бути потім введені за допомогою обробки попередника C6 відповідним аліфатичним або аліциклічним боронатом або бороланом C7 (M = $B(OH)_2$ або $B(OR)_2$) і придатним каталізатором, таким як $Pd(OAc)_2$ або $PdCl_2$ або аналогічним в присутності відповідного ліганда, такого як трифенілфосфін, трициклогексилфосфін або т.п. в розчиннику, такому як ДМФ, вода або толуол або їх суміш, при температурах в діапазоні від кімнатної температури до 150°C з одержанням продуктів зв'язування C8. У деяких випадках, таких як наприклад, якщо R_A = циклопропіл, потім захисна група може бути видалена з безпосереднім одержанням необхідного фенольного структурного елемента C9. Умови для видалення PG будуть залежати від природи PG: якщо PG являє собою метил, тоді видалення може бути виконано, наприклад, обробкою C8, наприклад, BBr_3 в розчиннику, такому як ДХМ або т.п., з одержанням C9. Якщо, наприклад, PG являє собою бензильну групу, тоді видалення може бути проведено, наприклад, каталітичною гідрогенізацією (наприклад, Pd/C, H_2 газ). Якщо PG = MOM, тоді видалення буде проведено, наприклад, обробкою кислотою (наприклад, водн. HCl в ТГФ або аналогічним).

В інших випадках, якщо C8 містить подвійний зв'язок (наприклад, циклогексеніл, дигідропропаніл або пропеніл), відновлення подвійного зв'язку може бути легко проведено каталітичною гідрогенізацією в умовах, описаних раніше (наприклад, H_2, Pd/C) з одержанням проміжних сполук C8A. Потім знову видалення PG з C8A для одержання структурних елементів формули C9 буде виконано, як описано вище, для проміжних сполук C8.

Схема 13:



Альтернативний підхід для введення деяких R_A-замісників показаний на Схемі 13C). У цьому підході йодид C6 обробляють спочатку ізопропілмагнію хлоридом, що призводить до обміну йод-магній, з подальшим додаванням відповідного кетону C10 в інертному розчиннику, такому як ТГФ або ефір або аналогічному при температурах в діапазоні від -78°C до температури кипіння розчинника, з одержанням третинного спирту C11. Відновлення третинного спирту C11 з одержанням аліфатичної або аліциклічної проміжної сполуки C12 може бути проведено із застосуванням умов, відомих в літературі; наприклад, обробкою BF_3OEt_2 і триетилсиланом в розчинниках, таких як ДХМ або $CHCl_3$ або т.п., при температурах в діапазоні від -78°C до температури кипіння розчинника. Знову видалення PG з C12 з одержанням структурних елементів формули C9 може бути виконано як описано вище для C8 і C8A, відповідно.

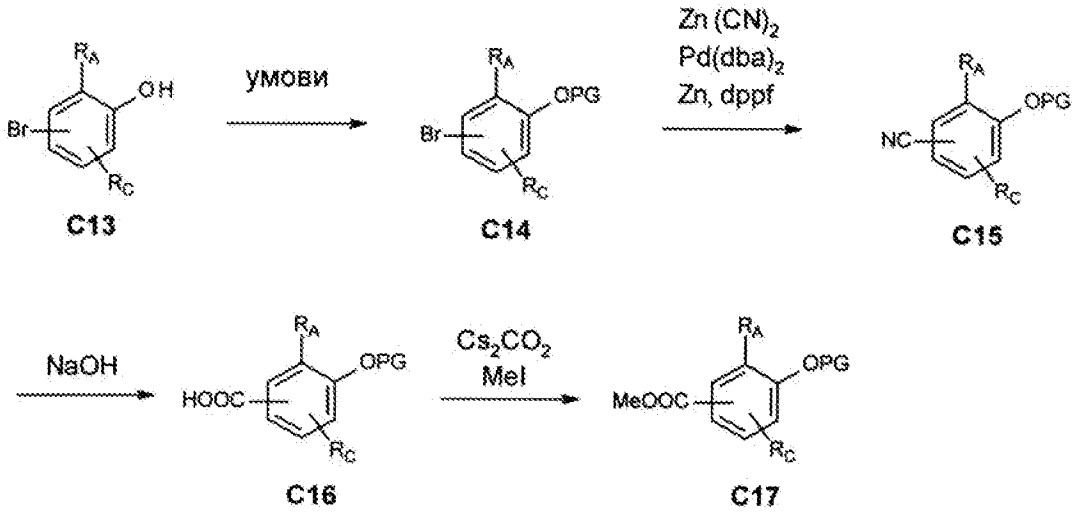
Введення і обробка R_B – Синтез різних проміжних сполук

У багатьох випадках в контексті даного винаходу, відповідні вихідні сполуки є комерційно доступними або легко доступними, при цьому вони вже несуть необхідний ортозамісник R_A. У цих випадках необхідні введення і обробка необхідного замісника R_B в необхідному положенні, хоча інші замісники R_C можуть бути присутніми і звичайно вони не зачіпаються в процесі синтезу. Залежно від природи введеного R_B потрібні різні попередники, а фенольні гідроксигрупи потребують відповідного захисту з метою сумісності з використовуваними реакційними умовами (Схема 14). Наприклад, придатними вихідними точками є комерційно доступні фенілброміди C13 з R_A, який знаходиться в рамках формули винаходу як визначено формулою (I). C13 може бути O-захищений з одержанням C14: відповідними захисними групами PG є, наприклад, метил, бензил або MOM. Умови для введення змінюються в залежності від природи PG, але зазвичай основа, така як Cs_2CO_3, NaH, Na_2CO_3 або т.п., в відповідному розчиннику, такому як ДМФ, ДМСО, ТГФ або CH_3CN або т.п., а також реагенти для захисних груп, такі як MeI, бензилхлорид або бромід або MOM-Cl при температурі в діапазоні від -20°до температури кипіння розчинника застосовують для цього перетворення. Ціаногрупа може бути введена з одержанням арилнітрилу C15 з використанням умов, добре відомих в рівні техніки. $Zn(CN)_2$, в присутності цинку, 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен (dppf) і $Pd_2(dba)_3$ в розчинниках, таких як ДМФ при температурах в діапазоні від кімнатної температури до температури кипіння розчинника або альтернативні умови, такі як CuCN в безводному ДМФ при підвищених температурах з точністю до температури кипіння ДМФ є прикладами відповідних умов для цього

перетворення.

Ціано група може бути гідролізована з одержанням вільної карбонової кислоти C16; сприятливі умови включають присутність водних розчинів NaOH або KOH в розчинниках, таких як EtOH або MeOH або т.п., при температурах в діапазоні від 0°C до температури кипіння розчинника. Незважаючи на те, що карбонова кислота C16 сама по собі може бути корисною для подальшої обробки відносно R_B, ефірна група може бути переважною. Для одержання, наприклад, метилового ефіру C17, C16 може бути оброблено основою, наприклад, Cs_2CO_3, NaH або K_2CO_3 або т.п., з подальшим MeI в розчиннику, такому як ДМФ, ДМСО, ТГФ або CH_2CN або т.п., при температурах в діапазоні від 0°C до температури кипіння розчинника. Альтернативно, обробка сильною кислотою (каталітична з точністю до стехіометричних кількостей), такою як H_2SO_4 або п-толуолсульфонова кислота в киплячому метанолі з або без водовідділювача може дати таку ж трансформацію в ефір C17.

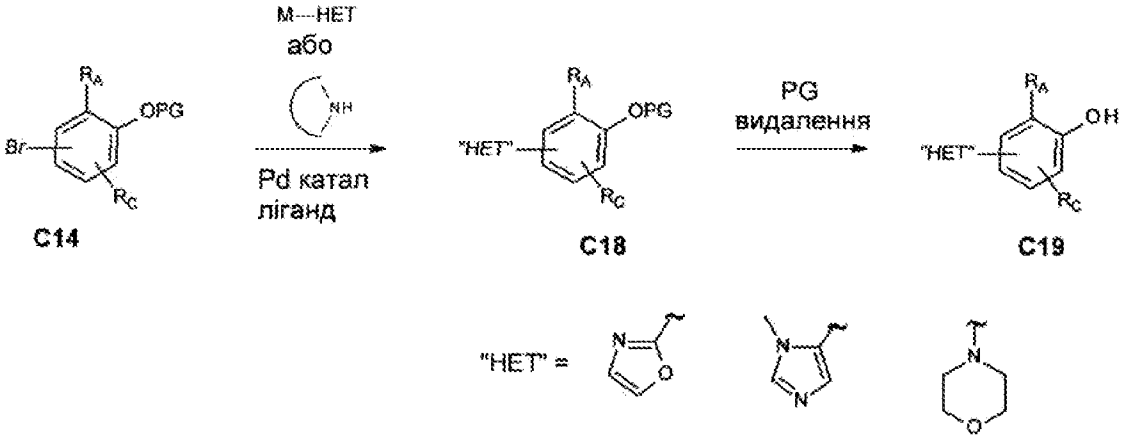
Схема 14:



Введення і обробка R_B на основі бромідів формули C14

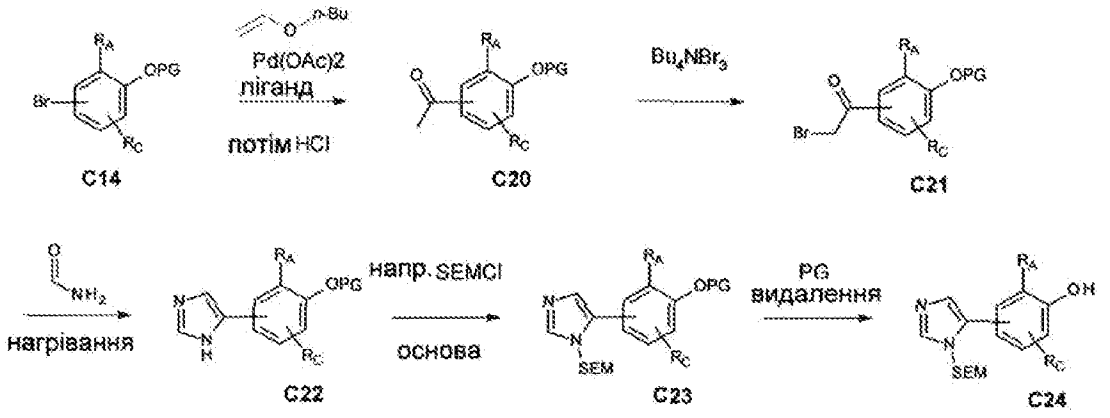
Один із шляхів обробки R_B на основі арилбромідів C14 являє собою застосування Pd каталізованого зв'язування, такої як реакції Сузукі, Стілле або Бухвальда або аналогічні. Відповідні умови для проведення таких перетворень були детально розглянуті в літературі. Три способи одержання проміжних сполук C18 показані на Схемі 15, де бромід C14 або обробляють M-HET, який може бути, наприклад, гетероциклічним стананом, таким як 2-трибутилстанілу оксазол (реакція Стілле) або гетероциклічним боронатом або бороланом, таким як 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл-1H-імідазол (реакція Сузукі), або, альтернативно, для реакції Бухвальда з азотмістячим гетероциклом, таким як морфолін. З точки зору умов, реакції Стілле можуть бути проведені з використанням, наприклад, каталізаторів, таких як $PdCl_2(dppf)_2$ ДХМ комплекс або т.п., в розчинниках, таких як діоксан або т.п., де реакції по типу Сузукі можуть бути з $PdCl_2(dppf)_2$ ДХМ комплексом в присутності основи, такої як Na_2CO_3 або K_2CO_3 або т.п. в розчинниках, таких як ДМФ. Реакції Бухвальда можуть проводитися з каталізаторами, такими як $Pd_2(dba)_3$ і відповідним лігандом, таким як ксантфос, в присутності основи, такої як трет-бутилат калію, в розчинниках, таких як безводний толуол. У всіх випадках реакції виконуються при температурах в діапазоні від кімнатної температури до 150°C (або вище в разі використання закритих пробірок). Видалення захисних груп PG сполуки C18 з одержанням фенолів C19 може бути проведено, як описано вище, для сполук формули C8 або C8A.

Схема 15:



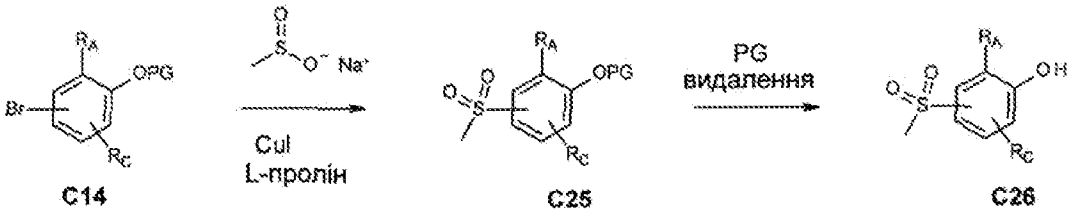
У деяких особливих випадках, коли необхідний гетероциклічний станановий або боронатний структурний елемент є недоступним, може бути необхідна постадійний обробка для введення необхідних гетероциклів з використанням в якості вихідної речовини броміду C14. Приклад такого постадійного підходу дано на Схемі 16. Обробка броміду C14 в реакції по типу Хека з н-бутилвініловим ефіром у присутності Pd каталізатора, такого як $Pd(OAc)_2$ або $PdCl_2$ або аналогічним, і біденантантним лігандом, таким як біс(дифенілфосфіно)пропан і основою, наприклад, K_2CO_3 або т.п. в розчиннику, такому як вода або ДМФ або їх суміші, при температурах в діапазоні від кімнатної температури до 200°C з подальшою кислотною обробкою з використанням водних мінеральних кислот, таких як HCl або HBr або аналогічних, дасть ацетилпохідну C20. Згодом, обробка C20 бромом самим по собі або, альтернативно, джерелом брому, таким як Bu_4NBr_3 в розчиннику, такому як ТГФ, ефір, діоксан або т.п., дасть бромацетильну проміжну сполуку C21. Цю проміжну сполуку може бути перетворено в необхідну імідазольну похідну C22 за допомогою обробки надлишком формаміду при температурах в діапазоні від 100-200°C. В цьому випадку з метою забезпечення можливості проведення стадії зв'язування, показаної на Схемі 1, потрібно відповідний захист імідазольного гетероциклу. Незважаючи на те, що було описано кілька різних відповідних захисних груп (див .: Green and Wuts., Protecting Groups in Organic Synthesis, J. Wiley & Sons), Схема 16 показує застосування SEM групи, яка може бути введена в C22 за допомогою обробки SEMCl і відповідною основою, наприклад, NaH, KOtBu, LDA або Cs_2CO_3 або аналогічною в ТГФ, ефірі або ДМФ або аналогічною при температурах в діапазоні від -20°C до температури кипіння розчинника з одержанням захищеного імідазолу C23. Видалення захисних груп PG сполуки C23 з одержанням фенолів C24, використовуваних в реакції зв'язування із структурними елементами формули A2, може бути виконано, як описано вище, для сполук формули C8 або C8A.

Схема 16:



Варіант введення сульфонового залишку R_B в броміди С14 показана на Схемі 16. Для досягнення цієї трансформації, наприклад, сульфонатом натрію і в присутності комплексу міді, який одержують з йодиду міді і L-проліну в присутності основи гідроксіду натрію або т.п.. Реакція зв'язування з одержанням сульфонів формули С25 проводиться в розчинниках, таких як ДМСО або аналогічні, при температурах в діапазоні від кімнатної температури до 130°С. Видалення захисної групи PG сполуки С25 з одержанням фенолів С26 може бути проведено, як описано вище, для сполук формули С8 або С8А.

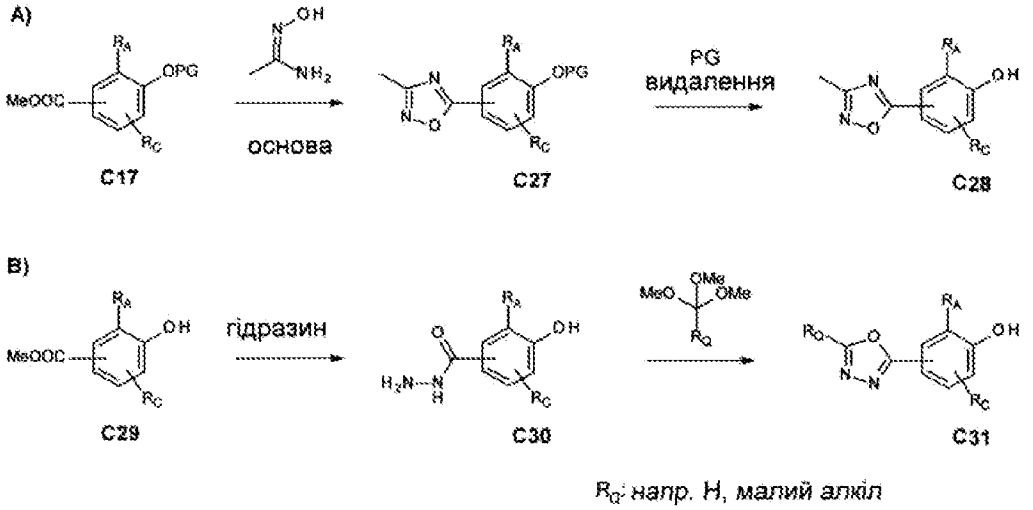
Схема 17:



Введення і обробка R_B на основі ефірів карбонової кислоти формули С17

Ефіри карбонової кислоти формули С17 є іншими можливими попередниками для введення та/або обробки R_B, якщо R_B являє собою, наприклад, один з видів гетероциклу. Приклад такого підходу показаний на Схемі 18А. Відповідно до цієї стратегії, С17 обробляють основою, наприклад, NaH, Cs_2CO_3, Na_2CO_3 або аналогічною, з подальшим N-гідроксіацетамідином в розчиннику, такому як ДМФ, ТГФ або аналогічному, при температурах в діапазоні від -20°С до температури кипіння розчинника. Ця обробка дасть відповідний 1,2,4-оксадіазол С27, який може піддатися депротекції з одержанням фенолу С28 у відповідних умовах, які залежать від природи PG, як описано вище для С8 і С8А.

Схема 18:



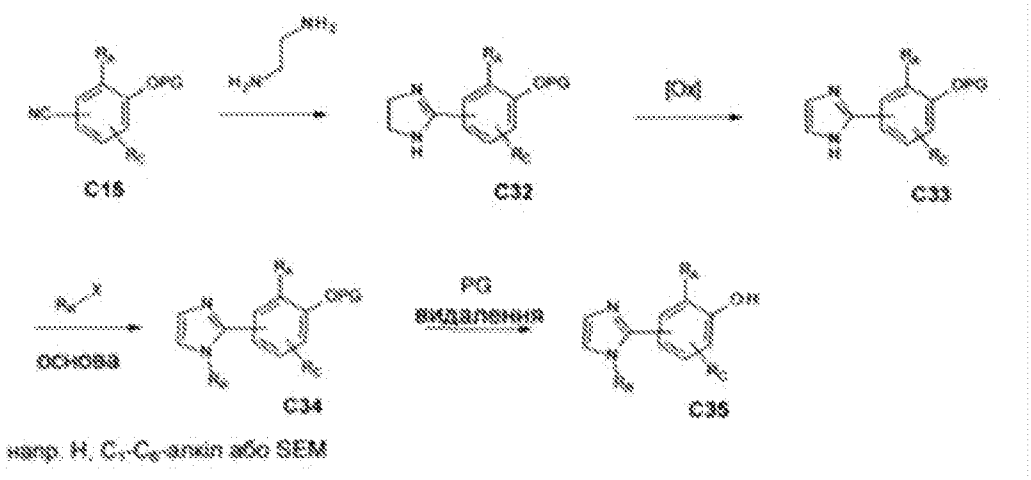
Альтернативний шлях для введення гетероциклічних замісників в арилефірні вихідні сполуки С17 показаний на Схемі 18В. У цьому конкретному випадку захисна група PG на фенолі вже була видалена раніше, наприклад, на стадії С17, з одержанням незахищеного ефіру С29. Ця сполука може бути оброблена гідразином в розчиннику, такому як метанол, етанол, ДМСО або вода або аналогічному, при температурах з точністю до 100°С з одержанням ацилгідразиду С30. Для одержання необхідних 1,3,4-оксадіазолів С31, С30 може бути оброблено надлишком ортоефіру карбонової кислоти (наприклад, триметилортоацетатом для R_Q = Me) при температурах з точністю до 200°С. Можливим є використання інших ортоефірів карбонових кислот, що може давати сполуки формули С31 з гетероциклічними замісниками, які несуть R_Q відмінний від метилу.

Введення і обробка R_B на основі нітрилів формули С15

Арилнітрили формули С32 є іншими можливими попередниками для введення та/або

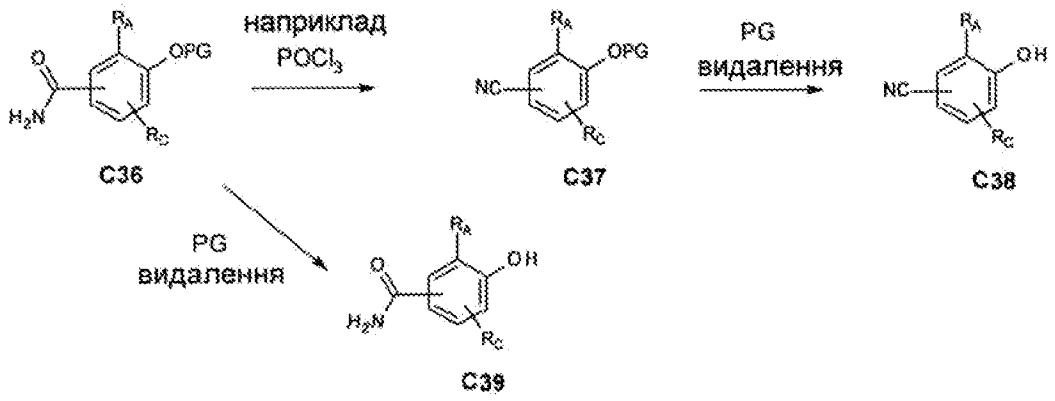
обробки R_B, якщо R_B є, наприклад, іншим типом гетероциклу, тобто деякі імідазольні похідні. Приклад такого підходу показаний на Схемі 19. Відповідно до цієї стратегії арилнітрил С15 обробляють спочатку надлишком етилендіаміну та P_2S_5 в закритій пробірці при температурах від кімнатної температури до 150°С з одержанням дигідроімідазолу С32. С32 може бути окислений відповідним окислювальним агентом [Ox] з одержанням імідазольної похідної С33. Відповідними окислювальними агентами і умовами є, наприклад, діазетокси-йодобензол/K_2CO_3/ДМСО, $KMnO_4/Al_2O_3/CH_3CN$, фульмінуровий хлорангідрид/DBU/CH_3CN. Азот імідазолу сполуки С32 потім може бути алкілований алкілуючим агентом R_R-X, де R_R являє собою наприклад алкільну групу і X являє собою групу, що заміщується, таку як йод або бром або тозилат, в присутності основи, такої як NaH, Cs_2CO_3 або Na_2CO_3 або аналогічної в розчиннику, такому як ДМФ, ТГФ, CH_3CN або аналогічним при температурах від -20°С до температури кипіння розчинника з одержанням N-алкілованої проміжної сполуки С34. Альтернативно, R_R також може бути захисною групою, такою як SEM або MOM або т.п. (ортогональної до фенольної захисної групи PG) яку можна знову видалити пізніше для одержання вільного імідазолу на необхідній стадії. Видалення захисної групи PG сполуки С34 з одержанням фенолів С35, використовуваних в реакції зв'язування з основною групою формули А2 може бути виконано, як описано вище, для сполук формули С8 або С8А.

Схема 19:



Незважаючи на те, що підходи, зображені вище, показують переважні шляхи для множини проміжних сполук і прикладів, показаних в даному винаході, деякі конкретні сполуки з особливими ділянками заміщення можуть бути одержані альтернативними шляхами, знову в залежності від попередників, які є доступними або можливими. Наприклад, введення нітрильної групи може бути проведено не тільки як показано на Схемі 14 раніше, а також нітрили можуть бути утворені дегідруванням амідів карбонової кислоти (Схема 20). Якщо захисну групу видаляють на стадії первинного аміду, тоді одержані феноли також можуть бути використані в якості проміжних сполук формули А1.

Схема 20:



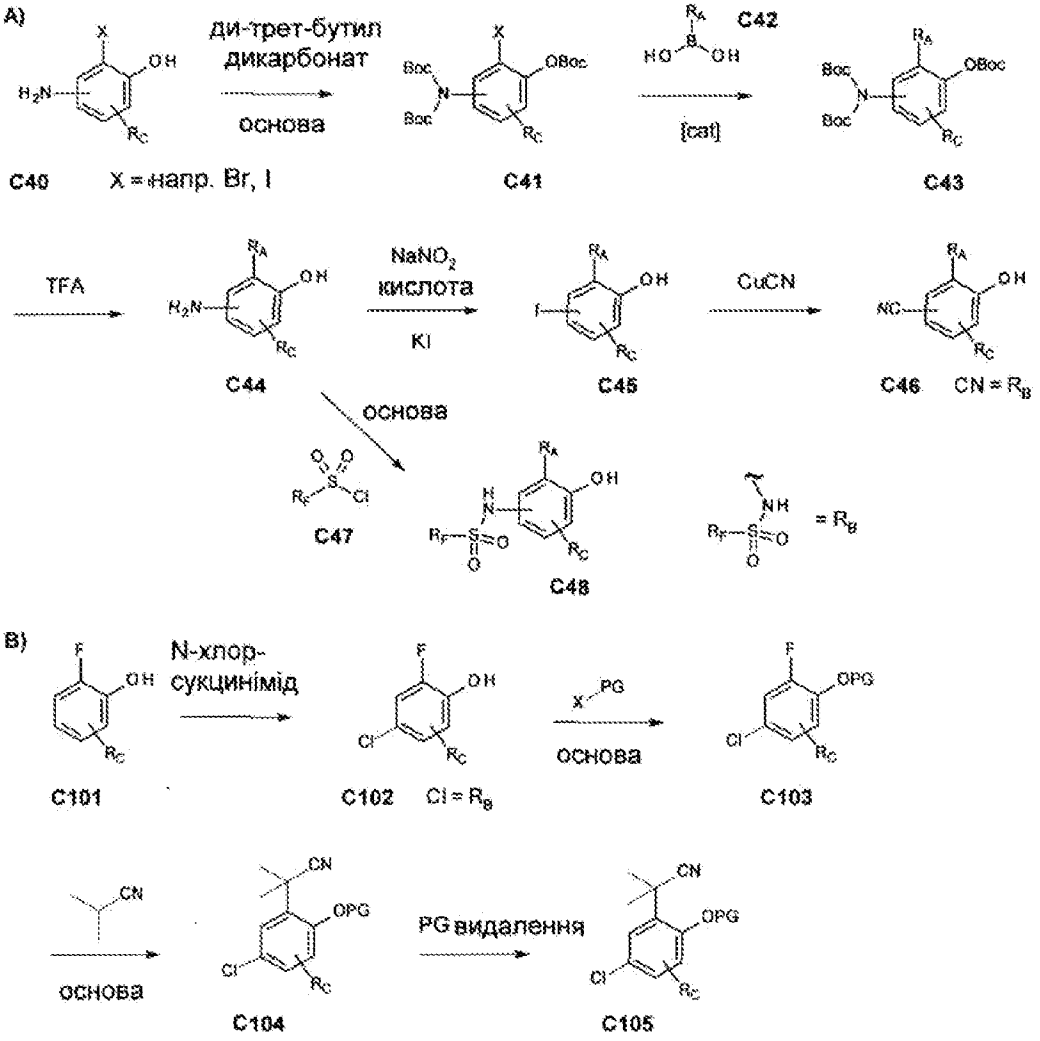
Введення і обробка обох замісників R_A і R_B

У деяких конкретних випадках, і зокрема якщо необхідно ввести і обробити обидві групи R_A і R_B, необхідно застосовувати більш складний шлях, який включає стратегії захисних груп на додаток до таких, описаних вище, для одержання відповідних фенольних проміжних сполук формули A1. Такий шлях до проміжної сполуки показаний на Схемі 21A нижче.

Відповідною вихідною сполукою є, наприклад, C40, що містить арил-амін і замісник X (X = наприклад, Br, I) крім R_C і групи OH. C40 захищають, наприклад, ди-трет-бутил-дикарбонатом в присутності основи, такої як NEt_3, основа Хуніга, DMAP або піридин або аналогічним, в розчиннику, такому як ДХМ, ТГФ або ефір т.п., при температурах від -20°C до температури кипіння розчинника, даючи трис-Boc проміжну сполуку C41. R_A тепер може бути введений, наприклад, за допомогою відповідної боронової кислоти або боролану C42 в присутності відповідного каталізатора, такого як $Pd(OAc)_2$ або $PdCl_2$ або аналогічного, в присутності придатного ліганда, такого як трифенілфосфін, трициклогексилфосфін або т.п. в розчиннику, такому як ДМФ, вода або толуол або їх суміш, при температурах в діапазоні від кімнатної температури до 150°C з одержанням продуктів зв'язування C43, несучих відповідний замісник R_A. Видалення захисної групи Boc потім є легко здійсненим з використанням звичайної обробки кислотою, такою як, наприклад, ТФО в ДХМ, HCl в діоксані або аналогічною, або водн. HCl, при відповідних температурах, з одержанням аміно-гідрокси проміжної сполуки C44. Одним прикладом додаткової обробки аміногрупи є обробка нітритом натрію у воді в присутності кислоти, такої як H_2SO_4 або HCl або аналогічної, з подальшим йодидом калію з одержанням йодиду C45. Потім можливо ввести, наприклад, ціаногрупу, за допомогою обробки сполуки C45 CuCN в розчиннику, такому як ДМФ або ДМСО або т.п. при високих температурах від кімнатної температури до 150°C з одержанням нітрілу C46, в якому R_B=CN.

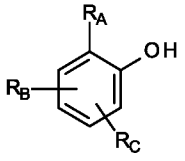
Альтернативно, аміногрупа проміжної сполуки C44 може бути модифікована по різному, наприклад за допомогою ацилування, як показано на Схемі 21 за допомогою сульфонілювання. У разі сульфонілювання C44 обробляють відповідним сульфонілхлоридом C47 (R_F являє собою, наприклад, малий алкіл) в присутності основи, такої как піридин, DMAP, NEt_3 або основа Хуніга в розчиннику, такому як ДМФ, ДХМ, або ТГФ при температурах в діапазоні від -20°C до температури кипіння розчинника, з подальшою обробкою NAOH, KOH або LiOH в воді, з одержанням сульфонаміду C48, де R_B=$NHSO_2R_F$.

Схема 21:



Інший спосіб введення обох замісників R_A і R_B показаний на Схемі 21B. У цьому конкретному випадку фенол C101 може бути хлорований, наприклад, в параположенні по гідроксильній групі за допомогою хлоруючого агента, такого як N-хлор-сукцинімід, в присутності сильної кислоти, такої як трифлатна кислота або т.п., в кислотному розчиннику, такому як оцтова кислота або мурашина кислота або аналогічному, при температурах в діапазоні від кімнатної температури до температури кипіння розчинника. Кваліфікований фахівець визначить, що сайт хлорування може залежати від інших замісників, присутніх на арильному кільці сполуки C101. Зазвичай, існує потреба в захисті вільної гідроксильної групи продукту C102 для подальшої обробки, з одержанням проміжної сполуки C103. Захисні групи PG, такі як бензил або MOM або SEM або аналогічні, а також умови для введення обговорювалися вище. Введення R_A, який відповідає 2-метил-пропіонітрил-2-ільній групі в даному випадку може бути досягнуто, наприклад, обробкою сполуки C103 ізобутиронітрилом в присутності ненуклеофільної сильної основи, такої як KHMDS або NaHMDS в розчиннику, такому як толуол або бензол або т.п ., в закритій пробірці при температурах в діапазоні від кімнатної температури до 160°C з одержанням проміжної сполуки C104, з необхідною ділянкою заміщення. Умови для видалення захисної групи PG сполуки C104 для одержання фенолу C105, який використовується в реакції зв'язування з основними групами формули A2 будуть залежати від природи PG і реакція може бути виконана, як описано вище, для сполук формули C8 або C8A.

Введення і обробка ортозамісника R_A для фенолів C49, де R_A= заміщений арил



C49

R_A= substituted aryl or heteroaryl

Загальна послідовність, зображена на Схемах 22-29 може бути значної довжини і кваліфікований фахівець буде розуміти, що послідовність реакцій, як показано на Схемах 22-29 може змінюватися в залежності від реакційної здатності і природи проміжних сполук. Аналогічно тому, як описано раніше, якщо одна з вихідних сполук або проміжних сполук містить одну або більше функціональних груп, які не є стабільними або є реакційноздатними в умовах проведення реакції на одній або більше реакційних стадій, захисні групи (як описано, наприклад, в "Protective Groups in Organic Chemistry" by T. W. Greene and P. G. M. Wutts, 5th Ed., 2014, John Wiley & Sons, N.Y.) можуть бути введені перед критичною стадією з застосуванням способів, добре відомих в рівні техніки. Такі захисні групи можуть бути видалені при наступних стадіях синтезу з використанням стандартних способів, описаних в літературі.

Синтез фенольних проміжних сполук С49, в яких R_A означає заміщений арильний або гетероарільний замісник може бути виконаний, наприклад, як показано на Схемі 22 з проміжних сполук С6, які є комерційно доступними або можуть бути одержані як описано на Схемі 13. Взаємодія С6 з (заміщеними) бороновими кислотами R_A-$B(OH)_2$ або бороновими ефірами R_A-$B(OR')_2$ (наприклад, пінаколовий або триметиленгліколевий ефір, або коммерційно доступний, або одержаний з використанням способів з літератури, як описано, наприклад, в "Boronic Acids - Preparation and Applications in Organic Synthesis and Medicine" під авторством Dennis G. Hall (ed.) 1st Ed., 2005, John Wiley & Sons, New York) з використанням відповідного каталізатора (наприклад, дихлор[1,1`-біс(дифенілфосфіно)-фероцен]паладій(II) дихлорметановий аддукт, тетракис(трифенілфосфін)паладій(0) або ацетат паладію (II) з трифенілфосфіном) в відповідному розчиннику (наприклад, діоксан, диметоксіетан, вода, толуол, N,N-диметилформамід або їх суміші) і відповідної основи (наприклад, карбонат натрію, гідрокарбонат натрію, фторид калію, карбонат калію або триетиламін) при температурах між кімнатною температурою і температурою кипіння розчинника або суміші розчинників дає проміжні сполуки С50 (стадія а). Реакції Сузукі даного типу добре освітлені в літературі (наприклад, A. Suzuki, Pure Appl. Chem.1991, 63, 419-422; A. Suzuki, N. Miyaura, Chem. Rev.1995, 95, 2457-2483; A. Suzuki, J. Organomet. Chem.1999, 576, 147-168; V. Polshettiwar et al., Chem. Sus. Chem.2010, 3, 502-522) і добре відомі кваліфікованим фахівцям. Альтернативно, арил- або гетероарил-трифторборати R_ABF_3K можуть бути використані в реакціях кросс-сполучення із застосуванням паладієвого каталізатора, такого як, наприклад, тетракис(трифенілфосфін)паладій (0), ацетат паладію (II) або дихлор[1,1`-біс(дифенілфосфіно)фероцен]-паладій(II) дихлорметановий аддукт в присутності відповідної основи, такої як карбонат цезію або фосфат калію, в розчинниках, таких як толуол, ТГФ, діоксан, вода або їх суміш, при температурах між кімнатної температуройі температурою кипіння розчинника або суміші розчинників.

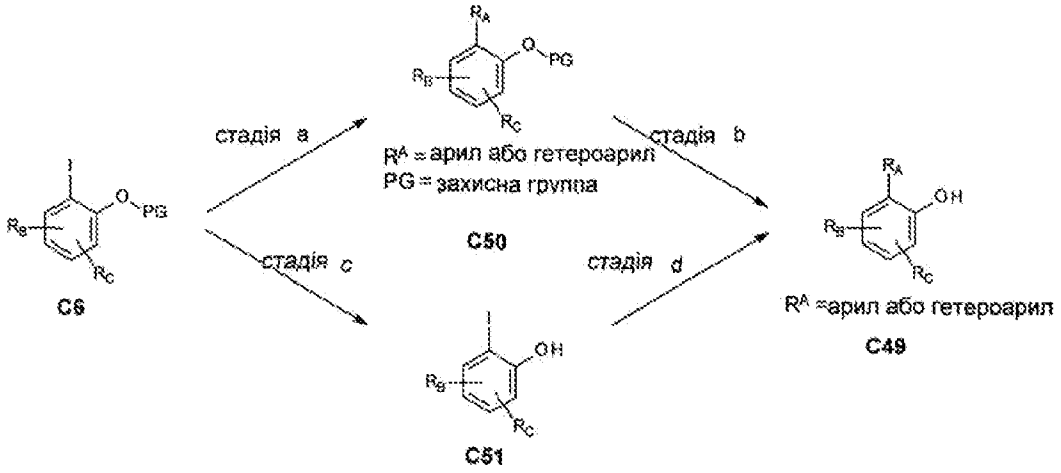
Проміжні сполуки С50 також можуть бути синтезовані з С6 за допомогою (заміщених) арил- або гетероарил реагентів олова R_A-SnR_3 (R = наприклад, Me або n-Bu; або комерційно доступний або одержаний відповідно до способів, описаних в літературі) в присутності відповідного каталізатора (наприклад, тетракис-(трифенілфосфін)паладій(0), бензилбіс(трифенілфосфін)-паладій(II) хлорид, біс(трифенілфосфін)паладій(II) дихлорид або дихлор[1,1`-біс(дифенілфосфіно)-фероцен]паладій(II) дихлорметановий аддукт) в відповідному розчиннику, такому як ТГФ, діоксан, ДМФ (N,N-диметилформамід) або HMPA (гексаметилфосфорамід) або їх суміш) при температурах між кімнатною температурою і температурою кипіння розчинника або суміші розчинників, можливо в присутності хлориду літію. Зв'язування за Стилле такого типу широко освітлено в литературі (наприклад, J. K. Stille, Angew. Chem. Int. Ed. Engl.1986, 25, 508-524; V. Farina et al., J. Org. React.1998, 50, 1-652; T. N. Mitchell, Synthesis1992, 9, 803-815) і добре відомо кваліфікованим фахівцям (стадія а).

Альтернативно, проміжні сполуки С50 можуть бути синтезовані в реакції проміжної сполуки С6 з (зміщенням) арил-або гетероарил цинковими галідами R_A-ZnX (X = Cl, Br або I) (або комерційно доступний або синтезований способами, описаними в літературі) з використанням нікелевого (наприклад, тетракис(трифенілфосфін)нікель (0)) або паладієвого каталізатора (наприклад, тетракис(трифенілфосфін)паладій (0)) у відповідному розчиннику, такому як, наприклад, ТГФ або DMA в температурному діапазоні між кімнатною температурою і точкою кипіння розчинника. Зв'язування за Негіши такого типу широко висвітлено в літературі (наприклад, "Name Reactions for Homologations-Part I: Negishi cross-coupling reaction", Li, J. J., Corey, E. J., Eds.; Wiley & Sons, Hoboken, NJ, 2009, 70-99; "Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions", Diederich, F.; Stang, P. J., Eds.; Wiley–VCH: Weinheim, Germany, 1998, 1-47; E. Erdik, Tetrahedron 1992, 48, 9577-9648; G. Organ, Eur. J. Org. Chem.2010, 4343-4354) і добре відомо кваліфікованим фахівцям (стадія а). Видалення захисної групи PG в проміжних сполуках С50 способами, відомими кваліфікованому фахівцю, і як описано наприклад в "Protective Groups in

Organic Chemistry" by T. W. Greene and P. G. M. Wutts, 5th Ed., 2014, John Wiley & Sons, N.Y. (наприклад, бензильна група за допомогою гідрогенізування з використанням відповідного каталізатора, такого як паладій на вугіллі, у відповідному розчиннику, такому як MeOH, EtOH, EtOAc або їх суміші; метильної групи за допомогою реакції з трибромістим бором у відповідному розчиннику, такому як дихлорметан) дає проміжні сполуки C49 (стадія b), які є підгрупою фенольних структурних елементів A1.

Проміжні сполуки C51 також можуть бути одержані з проміжних сполук C6 спочатку видаленням захисної групи PG з проміжних сполук C6 з використанням умов, описаних раніше (стадія c), і конвертацією одержаних проміжних сполук C51 в проміжні сполуки C49 за допомогою застосування, наприклад, реакцій кросс-сполучення Сузукі, Стілле або Негіши, як описано вище (стадія d).

Схема 22:



Якщо структурний елемент (тобто заміщені арил або гетероарил-боронові кислоти R_A-$B(OH)_2$ або боронові ефіри, арил- або гетероарил олова реагенти R_A-SnR_3, або (заміщені) арил- або гетероарил цинкові галіди R_A-ZnX) для одержання проміжних сполук C49 з проміжних сполук C6 не є комерційно доступними або нестабільні в використовуваних реакційних умовах, проміжні сполуки C49 можуть бути альтернативно одержані відповідно до методик, описаних нижче.

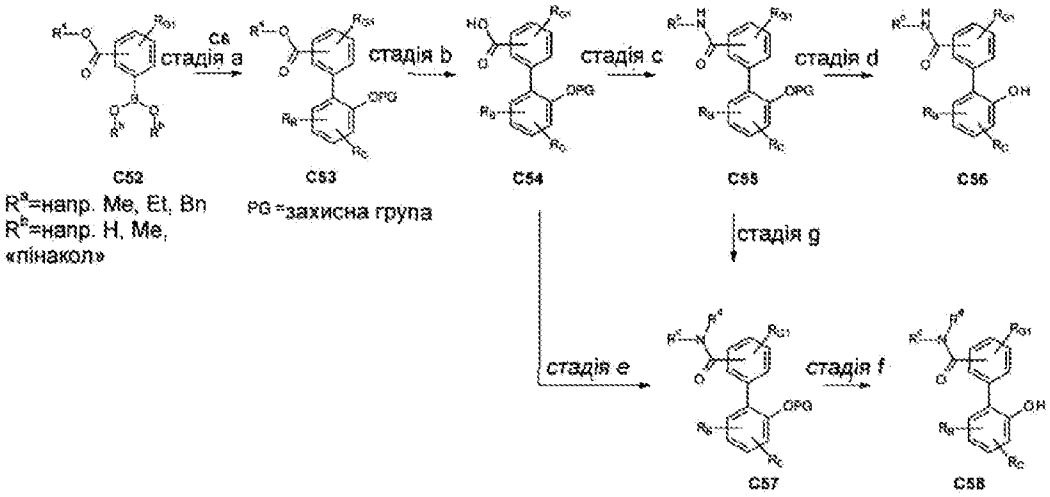
Наприклад, проміжні сполуки C56 і C58, в яких R_A означає фенільне кільце, відповідним чином заміщене R_{G1} (див. формулу винаходу) і заміщене вторинною або третинною амідною групою можуть бути синтезовані відповідно до Схеми 23. Реакції кросс-сполучення між фенілбороновими кислотами або арилбороновими ефірами C52 заміщеними карбоксильною або ефірною групами і R_{G1}, який відповідає замісніку відповідно до формули винаходу, або комерційно доступними, або такими, що можуть бути синтезовані способами відомими кваліфікованим фахівцям, з проміжною сполукою C6 в реакційних умовах, описаних на Схемі 22, Стадія a, дають біарильні проміжні сполуки C53 (стадія a). Відщеплення ефірної групи карбонової кислоти в проміжних сполуках C53 в лужному (наприклад, метиловий або етиловий ефіри з літієм або гідроксидом натрію в полярних розчинниках, таких як метанол, H_2O або ТГФ або суміші зазначених розчинників) або нейтральному середовищі (наприклад, бензильна група Bn допомогою гідрогенізації з використанням відповідного каталізатора, такого як паладій на вугіллі, в відповідному розчиннику, такому як MeOH, EtOH, EtOAc або їх суміші) призводить до проміжних сполук C54 (стадія b). Додаткові ефіри включають, без обмеження, наприклад, алілові ефіри, які можуть бути відщеплені способами, відомими кваліфікованому фахівцю, і як описано наприклад в "Protective Groups in Organic Chemistry" під авторством TW Greene and PGM Wutts, 5th Ed., 2014 року, John Wiley & Sons, NY, із застосуванням стратегії ортогональної захисної групи, яка дозволить видалити ефірну захисну групу без порушення інших захисних груп, таких як захисна група фенолу PG. Взаємодія проміжних сполук C54 з амінами типу R^C-NH_2 дає проміжні сполуки C55 (стадія c). Амідні зв'язування такого типу широко висвітлені в літературі і можуть бути виконані використанням зв'язуютчих реагентів, таких як, наприклад, CDI, DCC, HATU, HBTU, HOBT, TBTU або реагент Мукаямі у відповідному розчиннику, наприклад, ДМФ, DMA, ДХМ або діоксан, можливо в присутності основи (наприклад, NEt_3, DIPEA (Основа Хуніга) або DMAP). Альтернативно, в двостадійному способі, група карбонової

кислоти в проміжних сполуках C54 може бути конвертована в відповідний хлорангідрид за допомогою обробки, наприклад, тіонілхлоридом, чистим або можливо в розчиннику, такому як ДХМ. Взаємодія хлорангідриду з R^c-NH_2 у відповідному розчиннику, такому як ДХМ або ДМФ і основи, наприклад, NEt_3, основа Хуніга, піридин, DMAP або літію біс(триметилсиліл)амід при температурах в діапазоні від 0°C до температури кипіння розчинника або суміші розчинників дає проміжні сполуки C55 (стадія c). Видалення захисної групи PG сполуки C55 із застосуванням способів, описаних раніше, дає проміжні сполуки C56 (стадія d).

Проміжні сполуки C58 можуть бути одержані також з проміжних сполук C54 шляхом зв'язування із вторинними амінами типу R^cR^dNH застосуванням реакційних умов, описаних вище, з одержанням третинного аміду C57 (стадія e). Подальше видалення захисної групи PG застосуванням реакційних умов, описаних раніше, дає проміжні сполуки C58 (стадія f).

Проміжні сполуки C57 альтернативно можуть бути одержані алкілуванням проміжних сполук C55 сполуками R^d-LG, в яких LG означає відповідну групу, що заміщується, таку як бром (або іншу групу, що заміщується, таку як хлор, йод або OSO_2алкіл, OSO_2фторалкіл, OSO_2арил) з використанням відповідної основи і розчинника, такого як гідрид натрію в тетрагідрофурані з одержанням проміжних сполук C57 (стадія g). Амідні замісники R^c, R^d, використовувані в Схемі 23 визначені відповідною підгрупою замісників R_G, як визначено у формулі винаходу.

Схема 23:

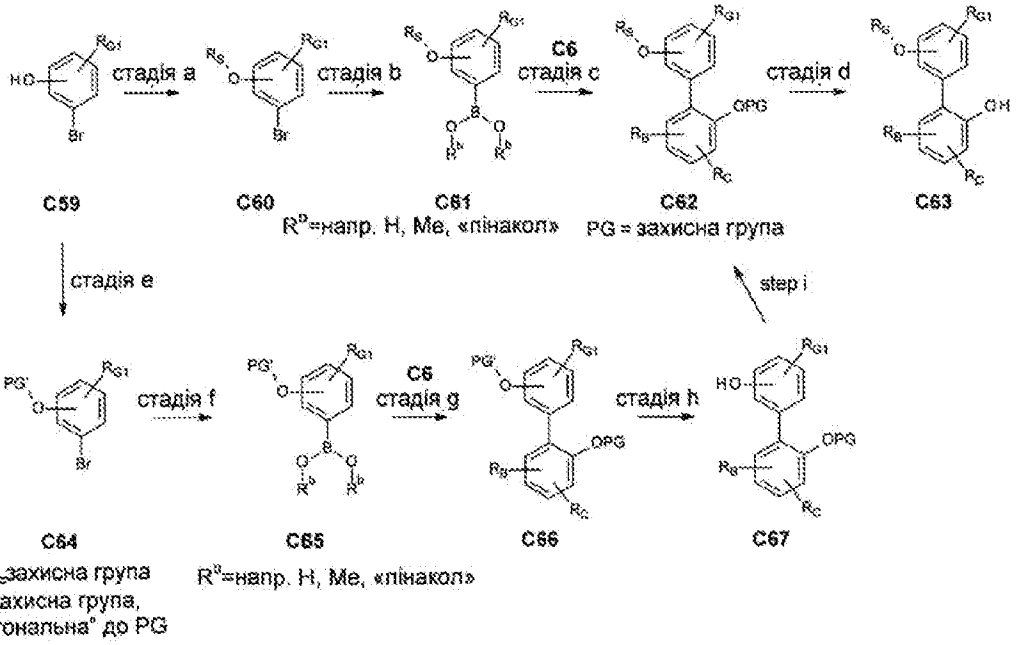


Проміжні сполуки C63, в яких R_A означає фенільне кільце відповідним чином заміщене R_{G1} і заміщене алкокси, галоалкокси, ариалкокси або гетероарилалкокси замісником, можуть бути синтезовані, наприклад, відповідно до Схеми 24. Алкілування бромо-фенолів C59, можливо заміщених R_{G1}, як визначено об'ємом формули винаходу, які є або комерційно доступними або можуть бути одержані способами, відомими кваліфікованому фахівцю, за допомогою сполук типу R_SLG, в яких R_S визначений підгрупою об'єму замісника R_G у формулі винаходу і LG означає відповідну групу, що заміщується, таку як бром (або іншу групу, що заміщується, таку як хлор, йод або OSO_2алкіл, OSO_2фторалкіл, OSO_2арил) з використанням відповідної основи і розчинника, такого як карбонат калію в ацетоні або гідрид натрію в тетрагідрофурані, дає проміжні сполуки C60 (стадія a). Проміжні сполуки C60 можуть бути перетворені у відповідні боронові кислоти або ефіри боронових кислот C61 з використанням літературних способів, як описано наприклад в "Boronic Acids - Preparation and Applications in Organic Synthesis and Medicine" by Dennis G. Hall (ed.) 1st Ed., 2005, John Wiley & Sons, New York, наприклад з використанням 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолану (CAS RN 73183-34-3) в присутності системи відповідної основи, каталізатора і розчинника, такого як ацетат калію, [1,1`-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладієвий (II) комплекс з дихлорметаном в 1,4-діоксані при температурах в діапазоні від кімнатної температури до температури кипіння розчинника або суміші розчинників (стадія b). Відповідні умови для реакції кросс-сполучення проміжних сполук C61 з проміжною сполукою C6 (стадія c) були описані вище. Видалення захисної групи PG в проміжних сполуках C62 застосуванням літературних методик або реакційних умов, показаних раніше, дає проміжні сполуки C63 (стадія d).

Проміжні сполуки C62 альтернативно можуть бути одержані з проміжних сполук C67

застосуванням стратегії ортогональної захисної групи (видалення однієї захисної групи, в будь-якому порядку, з використанням реагентів та умов, які не зачіпають інші захисні групи в цільовій сполуці). Гідроксигрупи в можливо заміщених бромо-фенолах С59 можуть бути захищені способами, відомими кваліфікованому фахівцю і як описано, наприклад, в “Protective Groups in Organic Chemistry” by T. W. Greene and P. G. M. Wutts, 5th Ed., 2014, John Wiley & Sons, N.Y. (наприклад, метоксиметильна група (MOM) шляхом взаємодії можливо заміщених бромо-фенолів з метоксиметилхлоридом в присутності основи в відповідному розчиннику, такому як NaH в ТГФ, при температурах в діапазоні від 0°С до температури кипіння розчинника) з одержанням проміжних сполук С64 (стадія e). Проміжні сполуки С64 в свою чергу можуть бути конвертовані в проміжні сполуки С116 (стадія f) як показано вище на стадії b. Подальше кросс-сполучення проміжних сполук С65 з проміжними сполуками С6 (стадія g) застосуванням реакційних умов, описаних вище для стадії c, дає проміжні сполуки С66. Виборче видалення захисної групи PG' в проміжних сполуках С66 на можливо заміщеному фенільному замісник R_A дає проміжні сполуки С67 (стадія h). Проміжні сполуки С67 в свою чергу можуть бути трансформовані в проміжні сполуки С62 шляхом алкілування із сполукою типу R_S-LG, в яких R_S визначено підгрупою об’єма замісника R_G в формулі винаходу і LG означає відповідну групу, що заміщується, таку як бром (або іншу групу, що заміщується, таку як хлор, йод або OSO_2алкіл, OSO_2фторалкіл, OSO_2арил) і з використанням реакційних умов, описаних раніше, дає проміжні сполуки С113 (стадія i).

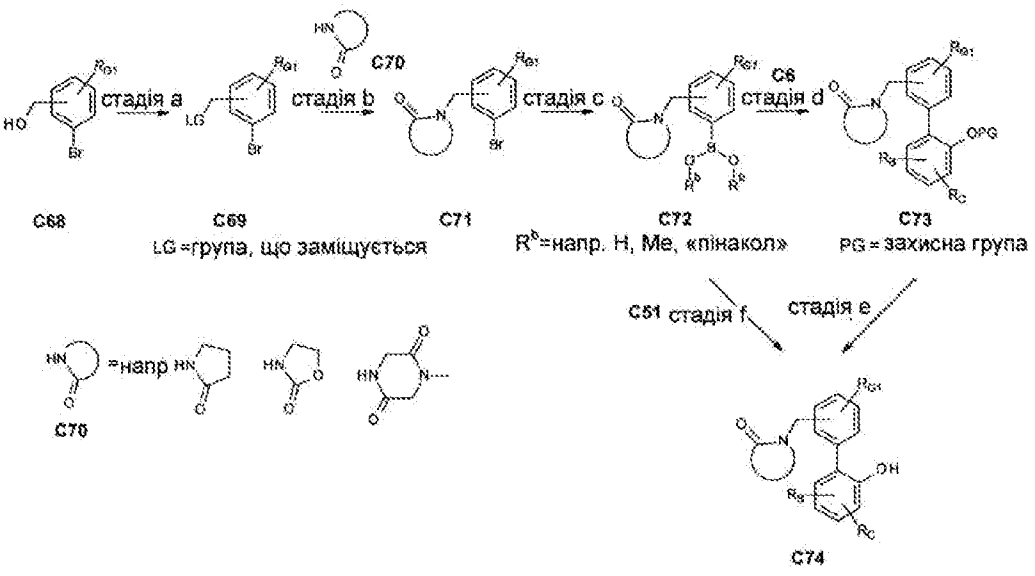
Схема 24:



Проміжні сполуки С74 в яких R_A означає фенільне кільце відповідним чином заміщене R_{G1} і пов'язане через метиленовий лінкер (CH_2) з N-пов'язаним лактамом або циклічним уретаном можуть бути синтезовані, наприклад, відповідно до Схеми 25. Група бензилового спирту в вихідній сполуці С68, яка є або комерційно доступною або може бути легко одержана відповідно до літературних методик, може бути перетворена в відповідну групу LG, що заміщується, таку як бром (наприклад, за допомогою взаємодії проміжних сполук С119 з тетраброметаном в присутності трифенілфосфіну в ТГФ в якості розчинника) або іншу групу, що заміщується, таку як хлор, йод або OSO_2алкіл, OSO_2фторалкіл, OSO_2арил, з одержанням проміжних сполук С69 (стадія a). Взаємодія проміжних сполук С69 з лактамами або циклічними уретанами С68 в присутності системи відповідної основи і розчинника, такої як гідрид натрію в ДМФ дає проміжні сполуки С71 (стадія b). Проміжні сполуки С71 можуть бути перетворені в їх відповідні боронові кислоти або боронові ефіри С72 з використанням звичайних літературних методик, як описано, наприклад, в "Boronic Acids - Preparation and Applications in Organic Synthesis and Medicine" під авторством Dennis G. Hall (ed.) 1st Ed., 2005, John Wiley & Sons, New York, наприклад з використанням 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-бі(1,3, 2-діоксаборолану) (CAS RN 73183-34-3) в присутності системи відповідної основи, каталізатора і розчинника, такого як ацетат калію, [1,1`-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладієвий (II) комплекс з дихлорметаном в 1,4-діоксані,

при температурах в діапазоні від кімнатної температури до температури кипіння розчинника або суміші розчинників (стадія c). Реакція кросс-сполучення проміжних сполук C72 з проміжною сполукою C6 в реакційних умовах, описаних раніше, дає проміжні сполуки C73 (стадія d). Видалення захисної групи PG в проміжних сполуках C73 застосуванням літературних методик реакційних умов, показаних раніше, дає проміжні сполуки C74 (стадія e). Проміжні сполуки C74 можуть бути також одержані в результаті реакції кросс-сполучення проміжних сполук C72 зі структурним елементом C51 застосуванням способів, описаних раніше (стадія f).

Схема 25:

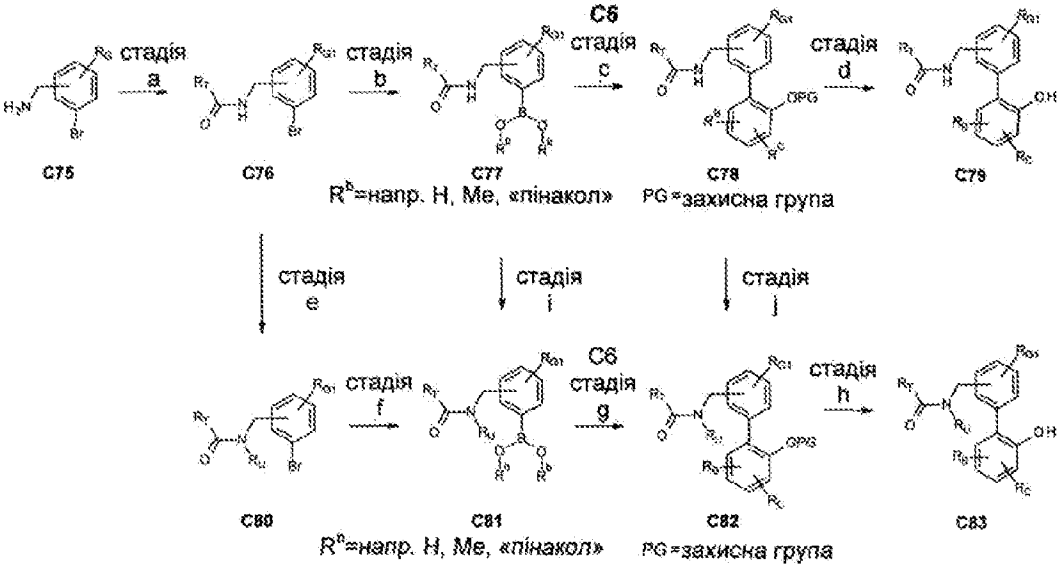


Проміжні сполуки C79 і C83, в яких R_A означає фенільне кільце, відповідним чином заміщене R_{G1}, і яке пов'язане метиленовим лінкером (CH_2) з N-пов'язаною вторинною або третинною амідною групою карбонової кислоти, можуть бути синтезовані, наприклад, відповідно до Схеми 26. Ацилування аміногрупи в бензиламінах C75, які є або комерційно доступними або можуть бути легко одержані відповідно до літературних методик, за допомогою карбонових кислот типу R_T-COOH дає проміжні сполуки C76 (стадія a). Амідне зв'язування цього типу широко висвітлено в літературі і може бути виконано застосуванням множини різних зв'язуючих реагентів таких як, наприклад, CDI, DCC, HATU, HBTU, HOBT, TBTU або реагент Мукаямі у відповідному розчиннику, наприклад, ДМФ, DMA, ДХМ або діоксан, можливо в присутності основи (наприклад, NEt_3, DIPEA (Основа Хуніга) або DMAP). Альтернативно, карбонові кислоти R_T-COOH можуть бути конвертовані в їх хлорангідриди перед реакцією зв'язування за допомогою обробки, наприклад, тіонілхлоридом, чистим або можливо в розчиннику, такому як ДХМ. Взаємодія хлорангідриду з проміжними сполуками C75 у відповідному розчиннику, такому як ДХМ або ДМФ і основи, наприклад, NEt_3, Основа Хуніга, піридин, DMAP або літію біс(триметилсиліл)аміду, при температурах в діапазоні від 0°C до температури кипіння розчинника або суміші розчинників дає сполуки C76 (стадія a). Проміжні сполуки C76 можуть бути конвертовані в їх відповідні проміжні сполуки боронових кислот або боронових ефірів C77 з використанням літературних способів, як описано наприклад в "Boronic Acids - Preparation and Applications in Organic Synthesis and Medicine" by Dennis G. Hall (ed.) 1st Ed ., 2005, John Wiley & Sons, New York і з застосуванням способів, описаних раніше (стадія b). Кросс-сполучення проміжних сполук C77 з проміжними сполуками C6 з використанням реакційних умов, описаних раніше, дає проміжні сполуки C78 (стадія c). Видалення захисної групи PG в проміжних сполуках C78 проводять застосуванням літературних методик або реакційних умов, описаних раніше, з одержанням проміжних сполук C79 (стадія d).

Проміжні сполуки C83, в яких R_A означає фенільне кільце, яке з'єднане через метиленовий лінкер (CH_2) з N-пов'язаною третинною амідною групою, можуть бути одержані з проміжних сполук C76, наприклад, N-алкілуванням проміжних сполук C76 за допомогою сполук типу R_U-LG, в яких LG означає відповідну групу, що заміщується, таку як бром (або іншу групу, що заміщується, таку як хлор, йод або OSO_2алкіл, OSO_2фторалкіл, OSO_2арил) з використанням відповідної основи і розчинника, такої як гідрид натрію в тетрагідрофурані з одержанням

проміжних сполук C80 (стадія e). За аналогією з описаним вище для C76, C77, C78 і C79, проміжні сполуки C80 можуть бути конвертовані в проміжні сполуки C81 (стадія f), C82 (стадія g) і на закінчення C83 (стадія h) із застосуванням способів, описаних раніше. Проміжні сполуки C81 альтернативно також можуть бути одержані алкілуванням проміжних сполук C77 за допомогою сполук типу R_U-LG і застосовуючи умови, описані на стадії e вище (стадія i). Проміжні сполуки C82 також можуть бути одержані алкілуванням проміжних сполук C78 з сполуками типу R_U-LG і застосовуючи умови, описані для стадії e вище (стадія j). Обидва R_T і R_U використовуються на Схемі 26 визначеною відповідною підгрупою замісників в об'ємі R_G, як показано у формулі винаходу.

Схема 26:

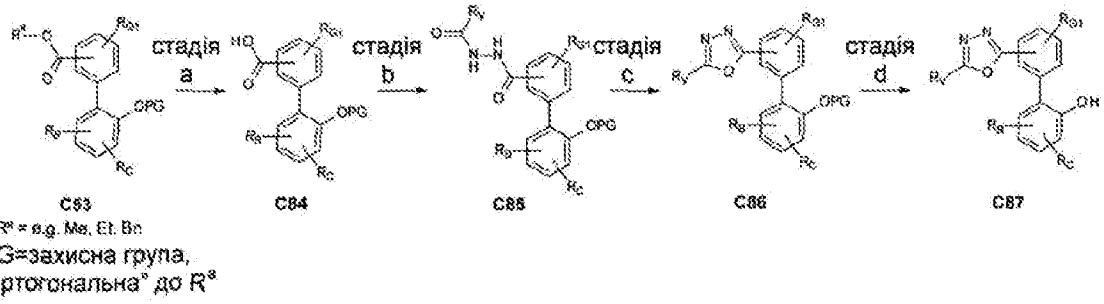


Проміжні сполуки C49, в яких R_A означає арильне кільце, яке додатково заміщено гетероарильним кільцем і для яких відповідні боронові кислоти R_A-$B(OH)_2$ або боронові ефіри R_A-$B(OR')_2$, реагенти олова R_A-SnR_3 або галіди цинку R_A-ZnX для введення замісників R_A в проміжні сполуки CC6 або C51 є недоступними або нестабільними в використовуваних реакційних умовах, проміжні сполуки C49 можуть бути синтезовані, наприклад, відповідно до Схем 27-29 і способами, описаним в літературі. Кваліфіковані фахівці знають, що ця методологія також може бути застосована до спектру інших гетероарильних систем.

Наприклад, проміжні сполуки C87, в яких R_A означає фенільне кільце відповідним чином заміщене R_{G1} і заміщене [1.3.4] оксадіазол-2-ільним кільцем, в якому R_V являє собою, наприклад, алкіл, циклоалкіл, трифторметил, бензил або феніл або аналогічні, можуть бути одержані з проміжних сполук C53 (див. Схему 23 для одержання) відповідно до Схеми 27. Вибіркове відщеплення ефірної групи карбонової кислоти в проміжних сполуках C53 (наприклад, метиловий або етиловий ефіри з літієм або гідроксид натрію в полярних розчинниках, таких як метанол, H_2O або ТГФ або суміші зазначених розчинників; додаткові ефіри включають, без обмеження, наприклад, бензиловий або аліловий ефіри, які можуть бути відщеплені способами, відомими кваліфікованому фахівцю, і як описано наприклад в "Protective Groups in Organic Chemistry" під авторством T. W. Greene and P. G. M. Wutts, 5th Ed., 2014, John Wiley & Sons, N.Y.) і в яких R^a вибирають таким чином, щоб гідроксільна захисна група PG не зачіпалася в реакційних умовах, застосовуваних для відщеплення R^a ("стратегія ортогональної захисної групи") дає проміжні сполуки C84 (стадія a). Взаємодія проміжних сполук C84 з ацилгідразинами типу R_V-$C(O)NHNH_2$ дає проміжні сполуки C85 (стадія b). Амідні зв'язування такого типу широко висвітлені в літературі і можуть бути виконані використанням зв'язуючих реагентів, таких як, наприклад, CDI, DCC, HATU, HBTU, HOBT, TBTU або реагент Мукаямі у відповідному розчиннику, наприклад, ДМФ, DMA, ДХМ або діоксан, можливо в присутності основи (наприклад, NEt_3, DIPEA (Основа Хуніга) або DMAP). Альтернативно, група карбонової кислоти в проміжних сполуках C84 може бути конвертована в її хлорангідрид за допомогою

обробки, наприклад, тіонілхлоридом, чистим або можливо в розчиннику, такому як ДХМ. Взаємодія хлорангідриду з ацилгідразином типу R_V-C(O)NHNH$_2$ у відповідному розчиннику, такому як ДХМ або ДМФ і основою, наприклад, NEt$_3$, Основа Хуніга, піридин, DMAP або літію біс(триметилсиліл)амід при температурах в діапазоні від 0°C до температури кипіння розчинника або суміші розчинників дає 1,2-діацилгідразиду проміжні сполуки C85 (стадія b). Циклізація діацилгідразидної групи в проміжних сполуках C135 з використанням відповідного циклодегідратуючого агента, такого як POCl$_3$, SOCl$_2$, реагент Бургесса або діетиламінодифторсульфінію тетрафторборатів (XtalFluor-E®) або чистого, або з використанням відповідного розчинника, такого як дихлорметан, можливо в присутності кислоти, такої як оцтова кислота при температурах в діапазоні від кімнатної температури до температури кипіння розчинника або суміші розчинників, дає 1,3,4-оксадіазолові проміжні сполуки C86 (стадія c). Синтез цього типу 1,3,4-оксадіазолів добре відомий в рівні техніки і також описаний в літературі, наприклад, M.-F. Pouliot et al., Org. Biom. Chem. 2012 10 (5), 988. Видалення захисної групи PG сполуки C86 з одержанням C87 проводиться способами, відомими кваліфікованому фахівцю і як описано, наприклад, в "Protective Groups in Organic Chemistry" під авторством TW Greene and PGM Wutts, 5th Ed., 2014 року, John Wiley & Sons, NY (наприклад, бензильної групи гідрогенізацією з використанням відповідного каталізатора, такого як паладій на вугіллі, у відповідному розчиннику, такому як MeOH, EtOH, EtOAc або їх суміші; метильної групи взаємодією з трибромістим бором у відповідному розчиннику, такому як дихлорметан) (стадія d).

Схема 27:

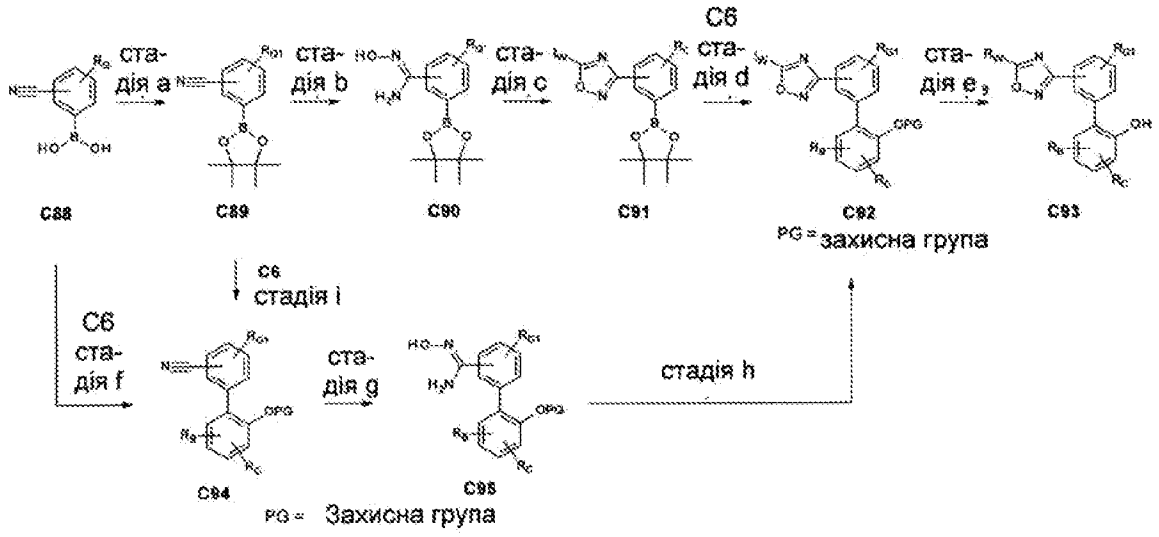


Проміжні сполуки C93, в яких R_A означає фенільне кільце, відповідним чином заміщене R_{G1} і заміщене [1.2.4]оксадіазол-5-іловим кільцем, в якому R_W являє собою, наприклад алкіл, циклоалкіл, трифторметил, бензил або феніл або аналогічний, може бути одержано відповідно до Схеми 28, наприклад, з проміжних сполук C88. Синтез [1.2.4]оксадіазолів широко описаний в літературі, наприклад в R. O. Bora et al., Mini-Reviews Med. Chem. 2013, 13 or K. Hemming, Sci. Synthesis2004, 13, 127. Нітрильні проміжні сполуки C88, які є або комерційно доступними або можуть бути одержані способами, добре відомими в рівні техніки, можуть бути конвертовані в їх боронові ефіри, такі як пінаколові ефіри C89 за допомогою літературних способів, наприклад, за допомогою взаємодії проміжних сполук C88 з пінаколом у відповідному розчиннику, такому як ТГФ (стадія a). Ціаногрупи в проміжних сполуках C89 можуть бути перетворені в амідоксимові групи способами, відомими в рівні техніки, наприклад, взаємодією з гідроксиламіном (можливо у вигляді його гідрохлоридної солі) у відповідному розчиннику, такому як EtOH в присутності основи, такої як, наприклад, основа Хуніга з одержанням проміжних сполук C90 (стадія b). Циклізація амідоксимової групи в проміжних сполуках C90 з активованою похідною карбонової кислоти, що несе замісник R_W, таким як відповідний ангідрид, хлорангідрид, ефір кислоти або ортоефір при температурах в діапазоні від кімнатної температури до температури кипіння розчинника дає проміжні сполуки C91, які часто одержують без виділення періодично утворюваної O-ацильованої проміжної сполуки (стадія c). Проміжні сполуки C91 можуть взаємодіяти з проміжними сполуками C6 в реакціях кросс-сполучення з використанням умов, описаних на Схемі 22, Стадія a, з одержанням проміжних сполук C92 (стадія d). Видалення захисної групи в проміжних сполуках C92 способами, відомими кваліфікованому фахівцю, як описано, наприклад, в "Protective Groups in Organic Chemistry" by T. W. Greene and P. G. M. Wutts, 5th Ed., 2014 року, John Wiley & Sons, N.Y. і як описано раніше, дає необхідні фенольні проміжні сполуки C93 (стадія e).

Проміжні сполуки C92 альтернативно можуть бути одержані з проміжних сполук C88 проведенням реакцій кросс-сполучення з проміжною сполукою C6 в якості першої стадії послідовності, як описано на Схемі 22, Стадія a, з одержанням проміжних сполук C94 (стадія f),

потім конверсією ціаногрупи в амідоксимову групу з використанням способів, описаних вище з одержанням C95 (стадія g) і потім циклізацією C95 з активованою карбоновою кислотою, що несе замісник R_W в умовах, показаних вище, з одержанням проміжних сполук C92 (стадія h). Проміжні сполуки C94 також можуть бути одержані з проміжних сполук C89 реакцією кросс-сполучення з проміжними сполуками C6 застосуванням реакційних умов, описаних раніше (стадія i).

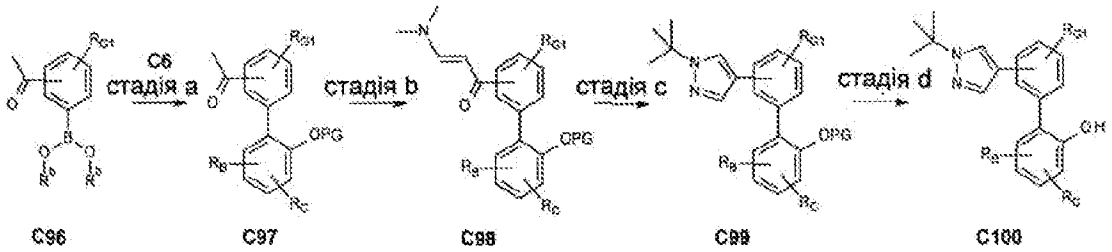
Схема 28:



Проміжні сполуки C100, в яких R_A означає фенільне кільце відповідним чином заміщене R_{G1} і заміщене трет-бутил захищеною 1H-піразол-3-ільною групою, можуть бути одержані, наприклад, як описано на Схемі 29. Кросс-сполучення проміжних сполук C96, або комерційно доступних або одержаних відповідно до способів, описаних в літературі, з проміжними сполуками C6, при застосуванні методів, описані на Схемі 22 (стадія a), дає проміжні сполуки C97 (стадія a). Ацетильна група в проміжних сполуках C97 може бути трансформована в 3-диметиламіно-акрилоїльну групу із застосуванням опублікованих способів, наприклад, взаємодією з N,N-диметилформаміду диметилацеталєм, переважно при підвищеній температурі, з одержанням проміжних сполук C98 (стадія b). Взаємодія C98 з трет-бутил гідразином у відповідному розчиннику, такому як етанол або метанол або аналогічним, переважно при підвищеній температурі дає піразольні проміжні сполуки C99 (стадія c). Хемоселективне видалення фенольної захисної групи PG в проміжних сполуках C99 застосуванням стратегії ортогональних захисних груп, як показано раніше, дає проміжні сполуки C100 (стадія d).

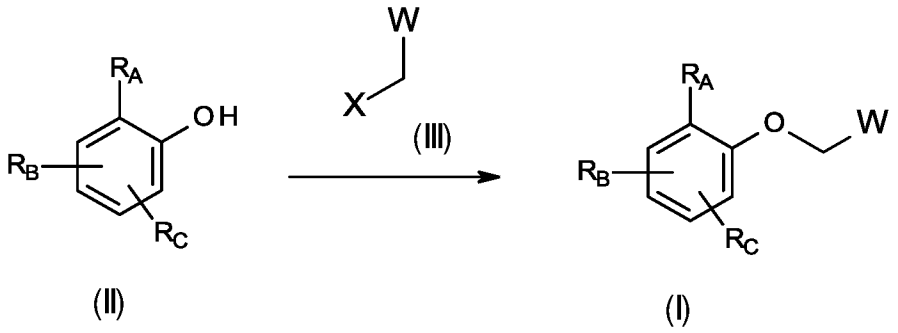
Алкілування фенольної групи C100 необхідною основною групою A2, як описано на Схемі 1 і подальше видалення трет-бутильної захисної групи піразолу способами, відомими в рівні техніки, як описано, наприклад, в "Protective Groups in Organic Chemistry" by TW Greene and PGM Wutts, 5th Ed ., 2014 року, John Wiley & Sons, NY (наприклад, в трет-бутильній групі в кислотному середовищі, такому як HCl в діоксані, у відповідному розчиннику, такому як дихлорметан) дає кінцеві продукти формули A3.

Схема 29:



Також втіленням даного винаходу є спосіб одержання сполуки формули (I), як визначено

вище, що містить взаємодію сполуки формули (II) в присутності сполуки формули (III);



де R_A, R_B, R_C і W є такими, як визначено тут, а X являє собою галоген, мезилат або тозилат.

Зокрема, в присутності основи, зокрема в присутності карбонату калію, можливість присутності йодиду калію, в розчиннику, такому як ацетон і при температурі між -78°C і температурою кипіння, зокрема між кімнатною температурою і температурою кипіння.

Також об'єктом даного винаходу є сполуки формули (I), як тут описано, для застосування як терапевтично активної речовини.

Аналогічно, об'єктом даного винаходу є фармацевтична композиція, що містить сполуку відповідно до формули (I), як тут описано і терапевтично інертний носій.

У конкретному втіленні даний винахід являє собою сполуку відповідно до формули (I), як тут описано для лікування або профілактики очних захворювань, зокрема глаукоми.

Даний винахід також відноситься до застосування сполуки відповідно до формули (I), як тут описано для одержання лікарського засобу для лікування або профілактики очних захворювань, зокрема глаукоми.

Також об'єктом даного винаходу є спосіб лікування або профілактики очних захворювань, зокрема глаукоми, який включає введення ефективної кількості сполуки відповідно до формули (I), як тут описано.

Захворювання нирок включають, без обмеження, гострі ушкодження нирок і хронічну ниркову хворобу з і без протеїнурії, в тому числі в термінальної стадії ниркової недостатності (ТНН). Більш детально, це включає знижений кліренс креатиніну і знижену швидкість клубочкової фільтрації, мікроальбумінурію, альбумінурію і протеїнурію, гломерулосклероз з розширенням сітчастої мезангіальної матриці з або без суттєвої гіперклітинності (зокрема, діабетична нефропатія та амілоїдоз), фокальний тромбоз капілярів клубочків (зокрема, тромботичні мікроангіопатії), загальний фібриноїдний некроз, ішемічні ураження, злоякісний нефросклероз (такий як ішемічна ретракція, зниження ниркового кровотоку і ниркова артеріопатія), набряклість і проліферація інтракапілярних (ендотеліальних і мезангіальних) та/або екстракапілярних клітин (серповидних), як при гломерулонефриті, фокальний сегментарний гломерулосклероз, IgA-нефропатії, васкуліти/системні захворювання, а також гостре та хронічне відторгнення трансплантата нирки.

Захворювання печінки включають, без обмеження, цироз печінки, застій печінки, холестатичну хворобу печінки, включаючи свербіж, неалкогольний стеатогепатит і гостре і хронічне відторгнення трансплантата печінки.

Запальні захворювання включають, без обмеження, артрит, остеоартрит, розсіяний склероз, системний червоний вовчак, запальне захворювання кишечника, ненормальне порушення евакуації і т.д., а також запальні захворювання дихальних шляхів, такі як ідіопатичний легеневий фіброз (IPF), хронічна обструктивна хвороба легень (ХОХЛ) або хронічна бронхіальна астма.

Інші захворювання дихальної системи включають, без обмеження, інші дифузні захворювання паренхіми легень різної етіології, включаючи ятрогенний медикаментозний фіброз, фіброз, індукований професійним та/або навколишнім середовищем, системні захворювання і васкуліти, гранулематозні захворювання (саркоїдоз, алергічний альвеоліт), колагеноз судин, альвеолярний протеїноз, гранулематоз клітин Лангерганса, лімфангіолейоміоматоз, спадкові захворювання (синдром Германскі-Пудлака, туберозний склероз, нейрофіброматоз, етаболічні розлади накопичення, сімейне інтерстиціальне захворювання легенів), індукований радіацією фіброз, силікоз, індукований азбестом легеневий фіброз або гострий респіраторний дистрес-синдром (РДСВ).

Захворювання нервової системи включають, без обмеження, невропатичний біль, шизофренію, нейрозапалення (наприклад, астрогліоз), периферичну та/або вегетативну

(діабетичну) невропатії і т.д.

Судинні захворювання включають, без обмеження, атеросклероз, тромботичні судинні захворювання, а також тромботичні мікроангіопатії, проліферативну артеріопатію (таку як набряк міоінтимальних клітин, оточених муцинозним позаклітинним матриксом і кулясте потовщення), атеросклероз, зниження піддатливості судин (наприклад, жорсткість, знижена податливість шлуночків і знижена податливість судин), дисфункцію ендотелію і т.д.

Серцево-судинні захворювання включають, без обмеження, гострий коронарний синдром, ішемічну хворобу серця, інфаркт міокарда, артеріальну і легеневу гіпертензію, порушення серцевого ритму, такі як фібриляція передсердь, інсульт та інші судинні ушкодження.

Фіброзні захворювання включають, без обмеження, фіброз міокарда та судин, фіброз нирок, фіброз печінки, фіброз легенів, фіброз шкіри, склеродермії та інкапсулючий перитоніт.

Рак і метастази раку включають, без обмеження, рак молочної залози, рак яєчників, рак легенів, рак простати, мезотеліоми, гліоми, рак печінки, рак шлунково-кишкового тракту та їх прогресування і метастатична агресивність.

Очні захворювання включають, без обмеження, проліферативну та непроліферативну (діабетичну) ретинопатію, суху і вологу вікову макулярну дегенерацію (ВМД), набряк макули, центральну артеріальну/венозну оклюзію, травматичне ушкодження, глаукому і т.д. Зокрема, очне захворювання являє собою глаукому.

Метаболічні захворювання включають, без обмеження, ожиріння і діабет.

Також втіленням даного винаходу є сполуки формули (I), як тут описано, одержані будь-яким описаним тут способом.

Методики аналізу

Одержання повноланцюгового аутотаксину (ATX) людини з і без гістидинової мітки (HIS TAG)

Клонування аутотаксину (ATX - ENPP2): кДНК одержали з комерційної тотальної РНК гематопоетичних клітин людини і використовували як шаблон в ПЛР з праймерами, що перекриваються, для одержання повноланцюгової ОРФ ENPP2 людини з або без мітки 3'-6xHis. Ці повноланцюгові вставки клонували в вектор pcDNA3.1V5-His TOPO (Invitrogen). ДНК послідовність декількох одиночних клонів була підтверджена. ДНК з коректного повноланцюгового клону використовували для трансфекції клітин Hek293 для верифікації експресії білка. Послідовність кодованого ENPP2 відповідає послідовності Swissprot Q13822, з або без додаткової С-кінцевої мітки 6xHis.

Ферментація ATX: Рекомбінантний білок одержали великомасштабною транзієнтною трансфекцією в 20 л біореакторах з контрольованим перемішуванням (Sartorius). Протягом клітинного росту і трансфекції температура, швидкість перемішування, pH і концентрація розчиненого кисню підтримувалися при 37°C, 120 об/хв, 7.1 і 30% DO, відповідно. Клітини FreeStyle 293-F (Invitrogen) культивували в суспензії в середовищі FreeStyle 293 (Invitrogen) і трасфікували при приблизно 1-1.5 x 10E6 клітин/мл за допомогою вищевказаної плазмідної ДНК з використанням X-tremeGENE Ro-1 539 (комерційний продукт, Roche Diagnostics) як комплексоутворюючого реагенту. Клітини підживлювали концентрованим живильним розчином (J Immunol Methods 194 (1996), 19, 1-199 (с. 193)) та індукували бутиратом натрію (2 мМ) через 72 години після трансфекції і зібрали через 96 годин після трансфекції. Експресію аналізували за допомогою вестерн-блотингу, ферментативного аналізу та/або аналітичної афінної хроматографії на імобілізованих іонах металу (IMAC). Після охолодження клітинної суспензії до 4°C за допомогою пропускання через теплообмінник, розділення клітин і стерилізуюче фільтрування супернатанта проводили за допомогою фільтрації через фільтри Zeta Plus 60M02 E16 (Cuno) і Sartopore 2 XLG (Sartorius). Супернатант зберігали при 4°C перед очищенням.

Очищення ATX: 20 літрів культурального супернатанту кондиціонували для ультрафільтрації за допомогою додавання Brij 35 до кінцевої концентрації 0.02% і за допомогою доведення pH до 7.0 з використанням 1 M HCl. Потім супернатант спочатку піддавали мікрофільтрації через 0.2 мкм фільтр Ultran-Pilot Open Channel PES (Whatman) і потім сконцентрували до 1 літра через фільтр Ultran-Pilot Screen Channel PES з 30 kDa MWCO (Whatman). Перед IMAC хроматографією додали $NiSO_4$ до кінцевої концентрації 1 мМ. Потім очищений супернатант нанесли на колонку HisTrap (GE Healthcare), попередньо врівноважену в 50 мМ Na_2HPO_4 pH 7.0, 0.5 M NaCl, 10% гліцерин, 0.3% CHAPS, 0.02% NaN_3. Колонку поетапно промили таким же буфером, що містить 20 мМ, 40 мМ і 50 мМ імідазолу, відповідно. Білок згодом елюювали з використанням лінійного градієнта до 0.5 M імідазолу за 15 об'ємів колонки. Фракції, що містять ATX, об'єднали і сконцентрували за допомогою Amicon cell, оснащеним фільтрувальною мембраною 30 kDa PES. Білок додатково очистили за допомогою ексклюзійної хроматографії на Superdex S-200 (XK 26/100) (GE Healthcare) в 20 мМ BICINE pH 8.5, 0.15 M

NaCl, 10% гліцерин, 0.3% CHAPS, 0.02% NaN_3. Кінцевий вихід білка після очищення склав 5-10 мг ATX на літр культурального супернатанту. Білок зберігали при -80°C.

Аналіз інгібування ферменту ATX людини

Інгібування ATX вимірювали аналізом гасіння флуоресценції з використанням специфічно міченого субстратного аналога (MR121 субстрат). Для одержання цього субстрату MR121, BOC і TBS захищений 6-аміно-гексаноєвої кислоти (R)-3-({2-[3-(2-{2-[2-(2-аміно-етокси)-етокси]-етокси}-етокси)-пропіоніламіно]-етокси}-гідрокси-фосфорилокси)-2-гідрокси-пропіловий ефір (Ferguson et al., Org Lett 2006, 8 (10), 2023) мітили за допомогою MR121 флуорофору (CAS 185308-24-1, 1-(3-карбоксипропіл)-11-етил-1,2,3,4,8,9,10,11-октагідро-дипіридо[3,2-b:2',3'-i]феноксазин-13-іум) по вільному аміну етаноламінового кінця і потім, після депротекції, триптофаном з боку аміногексаноєвої кислоти.

Робочі розчини для аналізу готували наступним чином:

Буфер для аналізу (50 мМ Tris-HCl, 140 мМ NaCl, 5 мМ KCl, 1 мМ $CaCl_2$, 1 мМ $MgCl_2$, 0.01% Triton-X-100, pH 8.0;

Розчин ATX: ATX (людини, мічений гістидином) стоковий розчин (1.08 мг/мл в 20 мМ біцині, pH 8.5, 0.15 М NaCl, 10% гліцерин, 0.3% CHAPS, 0.02% NaN_3), розбавили до 1.4–2.5х кінцевої концентрації в буфері для аналізу;

Розчин субстрату MR121: стоковий розчин субстрату MR121 (800 мкМ MR121 субстрат в ДМСО), розбавили до 2–5х кінцевої концентрації в буфері для аналізу.

Тестові сполуки (10 мМ сток в ДМСО, 8 мкл) приготували в 384 лункових планшетах для зразків (Corning Costar #3655) і розбавили 8 мкл ДМСО. Построкові серійні розведення приготували перенесенням 8 мкл розчину сполуки в наступний ряд до ряду О. Розчини сполук і контролю перемішували п'ять разів і 2 мкл перенесли в 384 лункові планшети для аналізу (Corning Costar #3702). Потім, додали 15 мкл 41.7 нМ розчину ATX (30 нМ кінцева концентрація), перемішали п'ять разів і потім інкубували протягом 15 хвилин при 30°C. Додали 10 мкл субстрату MR121 (1 мкМ кінцева концентрація), змішали 30 разів і потім інкубували протягом 15 хвилин при 30°C. Потім вимірювали флуоресценцію кожні 2 хвилини протягом 1 години (планшетний візуальний багаторежимний рідер Perkin Elmer); інтенсивність світла: 2.5%; час експозиції: 1.4 сек, Фільтр: Fluo_630 / 690 нм) і з цих зчитувань розраховували значення IC_{50}.

Приклад	ATX Ic50 [мкМ]
A 1	0.002
A 2	0.01
A 3	0.025
A 4	0.059
A 6	0.523
A 7	0.013
A 8	1.6
A 9	2.613
A 10	0.104
A 11	0.015
A 12	0.001
A 13	0.002
A 14	1.891
A 15	0.23
A 16	0.005
A 17	0.035
A 19	0.015
A 20	0.008
A 21	0.062
A 22	0.173
A 23	>27
A 24	0.091
A 25	0.958
A 26	0.012
A 27	0.019
A 28	0.005
A 29	0.05
A 30	0.009
A 31	0.019

Приклад	ATX Ic50 [мкМ]
A 32	3.768
A 34	0.028
B 1	0.003
B 2	0.001
B 3	0.001
B 4	0.006
B 5	0.003
B 6	0.008
B 7	4.195
B 8	0.01
B 9	0.012
B 10	0.023
B 11	0.166
B 12	0.022
B 13	0.006
B 14	0.079
B 15	0.011
B 16	0.025
B 17	0.016
B 18	0.052
B 19	0.065
B 20	0.913
B 21	0.104
B 22	0.227
B 23	0.212
B 24	0.126
B 25	0.02
B 26	0.495
B 27	3.717

Приклад	ATX Ic50 [мкМ]
B 28	5.941
B 29	0.078
B 30	0.467
B 31	0.043
B 32	0.031
B 33	0.115
B 34	0.051
B 35	0.081
B 36	0.082
B 37	0.079
B 38	0.008
B 39	0.093
B 40	0.015
B 41	0.040
B 42	0.021
B 43	1.102
B 44	0.013
B 45	0.029
B 46	0.007
B 47	0.082
B 48	0.192
B 49	0.008
B 50	0.173
B 51	0.017
B 52	0.012
B 53	0.042
B 54	0.029
B 55	0.009
B 56	0.015

Приклад	АТХ Ic50 [мкМ]
B 57	0.011
B 58	0.016
B 59	0.025
B 60	0.011
B 61	0.01
B 62	0.009
B 63	0.01
B 64	0.021
B 65	0.013
B 66	0.007
B 67	0.006
B 68	0.007
B 69	0.009
B 70	0.004
B 71	0.009
B 72	0.010
B 73	0.009
B 74	0.006
B 75	0.01
B 76	0.011
B 77	0.015
B 78	0.007
B 79	0.010
B 80	0.005
B 81	0.003
B 82	0.008
B 83	0.008
B 84	0.019
B 85	0.021
B 86	0.049
B 87	0.005
B 88	0.001
B 89	0.004

Приклад	АТХ Ic50 [мкМ]
B 90	0.007
B 91	0.004
B 92	0.001
B 93	0.005
B 94	0.005
B 95	0.006
B 96	0.037
B 97	0.008
B 98	0.009
C 1	0.019
C 2	0.022
C 3	0.004
C 4	0.003
C 5	0.001
C 6	0.007
C 7	0.022
C 8	0.005
C 9	0.046
C 10	0.032
C 11	5.978
C 12	0.003
C 13	0.04
C 14	0.005
D 1	244.592
D 2	0.014
D 3	0.004
D 4	0.009
D 5	0.001
D 6	0.019
D 7	0.012
D 8	0.006
D 9	0.215
D 10	>82

Приклад	АТХ Ic50 [мкМ]
D 11	0.0045
D 12	0.001
D 13	13.186
D 14	0.013
D 15	0.006
D 16	0.018
D 17	0.002
D 18	0.017
D 19	0.035
D 20	0.022
D 21	0.009
D 22	0.01
D 23	0.021
D 24	0.099
D 25	0.018
D 26	0.014
D 27	0.008
D 28	0.098
D 29	0.01
D 30	0.009
D 31	0.007
D 32	0.008
D 33	0.006
D 34	0.002
D 35	0.009
D 36	0.008
D 37	0.006
D 38	0.009
D 39	0.008
D 40	0.006
D 41	0.007
D 42	0.006
D 43	0.007

Приклад	ATX Ic50 [мкМ]
D 44	0.009
D 45	0.023
D 46	0.004
D 47	0.011
D 48	0.032
D 49	0.002
D 50	0.001
D 51	0.069
D 52	0.002

Приклад	ATX Ic50 [мкМ]
D 53	0.008
D 54	0.028
D 55	0.003
E 1	0.746
E 2	41.319
E 3	80.381
E 4	0.019
E 5	0.017
E 6	0.015

Приклад	ATX Ic50 [мкМ]
E 7	0.202
E 8	0.069
F 1	0.027
F 2	0.018
F 3	0.01
F 4	0.008
F 5	0.015

Сполуки формули (I) та їх фармацевтично прийнятні солі або ефіри, як тут описано мають значення IC_{50} між 0.00001 мкМ і 1000 мкМ, конкретні сполуки мають значення IC_{50} між 0.0005 мкМ і 500 мкМ, додаткові конкретні сполуки мають значення IC_{50} між 0.0005 мкМ і 50 мкМ, більш конкретні сполуки мають значення IC_{50} між 0.0005 мкМ і 5 мкМ. Ці результати були одержані з використанням ферментативного аналізу, описаного вище.

Сполуки формули I та їх фармацевтично прийнятні солі можуть застосовуватися як лікарські засоби (наприклад, у формі фармацевтичних препаратів). Фармацевтичні препарати можуть вводитися всередину, наприклад, перорально (наприклад, у формі таблеток, вкритих оболонкою таблеток, драже, твердих і м'яких желатинових капсул, розчинів, емульсій або суспензій), назально (наприклад у вигляді назальних спреїв), ректально (наприклад, у формі супозиторіїв) або місцево через очі (наприклад, у вигляді розчинів, мазей, гелів або водорозчинних полімерних вкладок). Однак, введення може бути виконано парентерально, наприклад внутрішньом'язово, внутрішньовенно або внутрішньоочно (наприклад, у формі стерильних розчинів для ін'єкцій).

Сполуки формули I та їх фармацевтично прийнятні солі можуть вироблятися разом з фармацевтично інертними, неорганічними або органічними ад'ювантами для виготовлення таблеток, вкритих оболонкою таблеток, драже, твердих желатинових капсул, розчинів для ін'єкцій або композицій для місцевого застосування. Лактоза, кукурудзяний крохмаль або його похідні, тальк, стеаринова кислота або її солі і т.д. можуть застосовуватися, наприклад, як ад'юванти для таблеток, драже і твердих желатинових капсул.

Відповідними ад'ювантами для м'яких желатинових капсул є, наприклад, рослинні олії, різновиди воску, жири, напіврідкі речовини і рідкі поліоли і т.д.

Відповідними ад'ювантами для виробництва розчинів і сиропів є, наприклад, вода, поліоли, сахароза, інвертований цукор, глюкоза і т.д.

Відповідними ад'ювантами для ін'єкційних розчинів є, наприклад, вода, спирти, поліоли, гліцерин, рослинні олії і т.д.

Відповідними ад'ювантами для супозиторіїв є, наприклад, натуральні або гідрогенізовані масла, різновиди воску, жири, напіврідкі і рідкі поліоли і т.д.

Відповідними ад'ювантами для топікальних очних композицій є, наприклад, циклодекстрини, маніт або множина інших носіїв і наповнювачів, відомих в даній області техніки.

Крім того, фармацевтичні препарати можуть містити консерванти, солюбілізатори, речовини, що підвищують в'язкість, стабілізатори, змочуючі агенти, емульгатори, підсолоджувачі, барвники, ароматизатори, солі для зміни осмотичного тиску, буфери, маскуючі агенти або антиоксиданти. Вони також можуть містити інші терапевтично цінні речовини.

Крім того, фармацевтичні препарати можуть містити консерванти, солюбілізатори, підвищуючі в'язкість речовини, стабілізатори, зволожуючі засоби, емульгатори, підсолоджувачі, барвники, ароматизатори, солі для регулювання осмотичного тиску, буферні речовини, маскуючі агенти і антиоксиданти. Вони також можуть містити інші терапевтично цінні речовини.

Доза може варіювати в широкому діапазоні і буде, природно, підбиратися відповідно до індивідуальних вимог в кожному конкретному випадку. Загалом, в разі перорального введення, відповідною денною дозою для однієї людини буде приблизно від 0,1 до 20 мг на кг маси тіла, переважно приблизно від 0,5 до 4 мг на кг маси тіла (наприклад, приблизно 300 мг на індивідуума), переважно розділена на 1-3 окремих дози, які можуть складатися, наприклад, з

однакових кількостей, якщо це підходить. У разі місцевого введення, композиція може містити 0.001% - 15% за масою медикаменту і необхідну дозу, яка може бути між 0.1 і 25 мг і може бути введена або одиничною дозою на день або на тиждень або множинними дозами (2 - 4) на день, або множинними дозами на тиждень. Однак, зрозуміло, що вищевказані верхні і нижні значення можуть бути розширені в разі потреби.

Даний винахід проілюстровано тут за допомогою Прикладів, які мають необмежувальний характер.

У разі, якщо препаративні приклади одержують у вигляді суміші енантіомерів, чисті енантіомери можуть бути розділені за допомогою описаних тут способів або за допомогою способів, відомих фахівцеві в даній області, таких як, наприклад, хіральна хроматографія або кристалізація.

Приклади

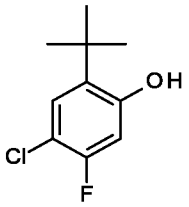
Всі приклади і проміжні сполуки одержали в атмосфері азоту, якщо не вказано інше.

Абревіатури: водн. = водний; CAS: = реєстраційний номер Chemical Abstracts Service; ВЕРХ = високоефективна рідинна хроматографія; MS = мес-спектр; насич. = насичений; КТ = кімнатна температура; ТШХ = тонкошарова хроматографія; NMR: спектр ядерного магнітного резонансу;

Проміжні сполуки А

Проміжна сполука А2:

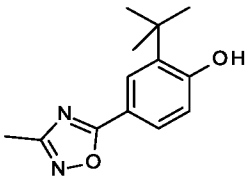
2-трет-бутил-4-хлор-5-фторфенол



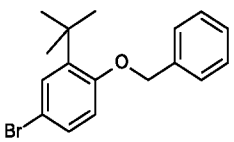
До розчину 4-хлор-3-фторфенолу (CAS: 2713-33-9; 1.14 г) в оцтовій кислоті (6.0 мл) додали трет-бутанол (1.73 г), з наступною сірчаною кислотою (1.53 г) при кімнатній температурі в атмосфері аргону. Суміш потім нагрівали при 80°С протягом 17 годин. ТШХ показала, що взаємодія було неповною і тому реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником (88°С) протягом додаткових 30 годин. Незважаючи на те, що за даними ТШХ ще залишалася деяка кількість видимої вихідної сполуки, реакційну суміш охолодили до кімнатної температури і влили в воду з льодом. Водну фазу потім екстрагували два рази етилацетатом і об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, висушили над Na_2SO_4, відфільтрували і евапорували. Неочищену речовину очистили за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі при градієнті від 0% до 25% EtOAc в гептані в якості елюенту, з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді коричневої рідини (320 мг). MS (m/z): 201.1 $[M-H]^-$.

Проміжна сполука А4:

2-трет-бутил-4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)фенол



Стадія 1: 1-Бензилокси-4-бромо-2-трет-бутил-бензол

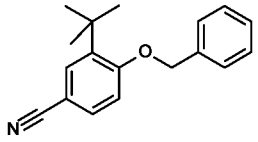


Цю сполуку, яка відома з літератури (CAS: 33839-12-2), одержали наступним способом:

До розчину 4-бромо-2-трет-бутил-фенолу (CAS: 10323-39-4; 8 г) в безводному ацетонітрилі (150 мл) додали Cs_2CO_3 (22.7 г) з наступним бензилбромідом (6.26 мл) при 25°С і суміш перемішували при 85°С протягом 3 г. Реакційну суміш охолодили до 25°С, відфільтрували і фільтрат евапорували при зниженому тиску. Одержаний залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (градієнт 3-5% етилацетат в гексанах) з одержанням 1-бензилокси-4-бромо-2-трет-бутил-бензолу (11.0 г) у вигляді сіро-білого осаду. ^{1}H-NMR (400MHz,

δ, ДМСО-D_6): 1.32 (s, 9H), 5.14 (s, 2H), 7.04 (d, 1H), 7.28-7.50 (m, ~7H).

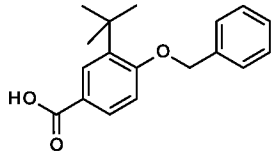
Стадія 2: 4-Бензилокси-3-трет-бутил-бензонітрил



Цю сполуку, яку відомо з літератури (CAS: 847943-59-3) одержали наступним способом:

До розчину 1-бензилокси-4-бромо-2-трет-бутил-бензолу (4.5 г) в безводному ДМФ (100 мл) додали $Zn(CN)_2$ (3.30 г), dppf (782 мг) і Zn (229 мг) в атмосфері аргону, і реакційну суміш продули аргоном протягом 10 хвилин. Потім, $Pd_2(dba)_3$ (645 мг) додали при 25°C, і реакційну суміш знову продули аргоном протягом 10 хв. Суміш потім перемішували при 110°C протягом 16 г. Суміш охолодили, відфільтрували і фільтрат евапорували при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії через силікагель (5-7% етилацетат в гексанах) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (3.2 г), у вигляді сіро-білого осаду. MS (m/z): 265.0 $[M]^+$.

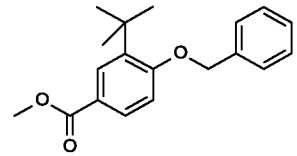
Стадія 3: 4-Бензилокси-3-трет-бутил-бензойна кислота



Цю сполуку, яку відомо з літератури (CAS: 146852-63-3),одержали наступним способом:

До розчину 4-бензилокси-3-трет-бутил-бензонітрилу (800 мг) в MeOH (30 мл) додали 6 н водн. розчин NaOH (40 мл) при 25°C і реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом 16 г. Суміш охолодили до 25°C і розчинник евапорували при зниженому тиску. Одержаний залишок розбавили водою, підкислили за допомогою конц. HCl і екстрагували EtOAc (2x50мл). Об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, висушили над Na_2SO_4 і евапорували при зниженому тиску з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (830 мг) у вигляді коричневого осаду. MS (m/z): 285.2 $[M+H]^+$.

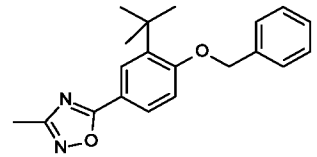
Стадія 4: 4-Бензилокси-3-трет-бутил-бензойної кислоти метиловий ефір



Цю сполуку, яку відомо з літератури (CAS: 146852-62-2),одержали наступним способом:

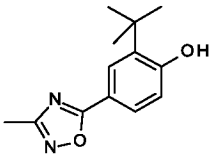
До розчину 4-бензилокси-3-трет-бутил-бензойної кислоти (830 мг) в безводному ДМФ (30 мл) при 25°C додали Cs_2CO_3 (1.9 г) з подальшим йодометаном (0.273 мл) і реакційну суміш перемішували при 25°C протягом 3 г. Реакційну суміш потім відфільтрували і фільтрат евапорували при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (градієнт 3-5% етилацетат в гексанах) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (740 мг), у вигляді сіро-білого осаду. MS (m/z): 299.3 $[M+H]^+$.

Стадія 5: 5-(4-Бензилокси-3-трет-бутил-феніл)-3-метил-[1,2,4]оксадіазол



До розчину 4-бензилокси-3-трет-бутил-бензойної кислоти метилового ефіру (740 мг) і N-гідрокси-ацетамідину (229.7 мг) в безводному ДМФ (30 мл) додали NaH (218 мг) порціями при 25°C і реакційну суміш перемішували при 25°C протягом 3 г. Суміш потім погасили водою і екстрагували EtOAc (2x50 мл). Об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, висушили над Na_2SO_4, відфільтрували і евапорували при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (градієнт 7-10% EtOAc в гексані) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (650 мг), у вигляді сіро-білого осаду. MS (m/z): 323.0 $[M+H]^+$.

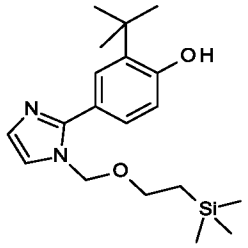
Стадія 6: 2-трет-бутил-4-(3-метил-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-фенол



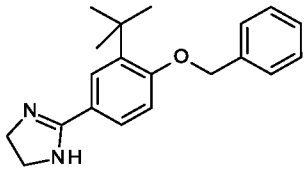
До розчину 5-(4-бензилокси-3-трет-бутил-феніл)-3-метил-[1,2,4]оксадіазолу (300 мг) в безводному ДХМ (30 мл), що зберігається при -78°С, додали BBr_3 (1М розчин в ДХМ, 2.79 мл) і реакційну суміш перемішували при -78°С протягом 2 г. Суміш погасили насиченим водним розчином $NaHCO_3$ (20 мл) і екстрагували за допомогою ДХМ (2х30 мл). Об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, висушили над Na_2SO_4 і евапорували при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (градієнт 5-20% EtOAc в гексанах) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (150 мг), у вигляді сіро-білого осаду. MS (m/z): 233.2 $[M+H]^+$.

Проміжна сполука А5:

2-трет-бутил-4-[1-(2-триметилсилілетоксиметил)імідазол-2-іл]фенол

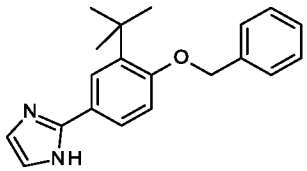


Стадія 1: 2-(4-Бензилокси-3-трет-бутил-феніл)-4,5-дигідро-1Н-імідазол



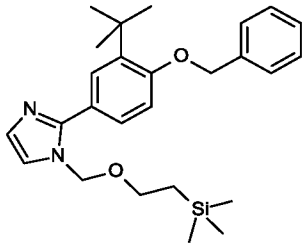
До розчину 4-бензилокси-3-трет-бутил-бензонітрилу (1.4 г), одержаному в проміжній сполуці А1, Стадія 2, в етилендіаміні (20 мл) в закритій пробірці додали P_2S_5 (0.985 мг) при 25°С і реакційну суміш тримали під тиском при перемішуванні при 120°С протягом 2 г. Реакційну суміш охолодили до 25°С, і потім влили в воду (100 мл). Суміш перемішували протягом 30 хвилин і одержаний преципітат зібрали шляхом фільтрації і висушили під вакуумом з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (1.45 г), у вигляді сіро-білого осаду. MS (m/z): 308.9 $[M+H]^+$.

Стадія 2: 2-(4-Бензилокси-3-трет-бутил-феніл)-1Н-імідазол



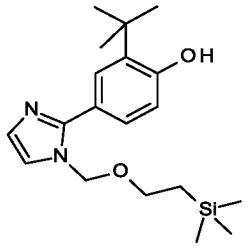
До розчину 2-(4-бензилокси-3-трет-бутил-феніл)-4,5-дигідро-1Н-імідазолу (1.4 г) в ДМСО (50 мл) додали карбонат калію (690 мг) і діацетокси-йодобензол (1.61 г) і реакційну суміш перемішували при 25°С протягом 16 г в темряві. Суміш потім розбавили водою і екстрагували дихлорметаном (2х40 мл). Об'єднані органічні шари висушили над Na_2SO_4, відфільтрували і сконцентрували під вакуумом. Залишок очистили за допомогою колоночної хроматографії через аміносилікагель (градієнт 33-40% EtOAc в гексанах) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (805 мг) у вигляді сіро-білого осаду. MS (m/z): 306.8 $[M+H]^+$.

Стадія 3: 2-(4-Бензилокси-3-трет-бутил-феніл)-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1Н-імідазол



До суспензії NaH (16 мг) в безводному ДМФ (10 мл) при 0°C додали розчин 2-(4-бензилокси-3-трет-бутил-феніл)-1H-імідазолу (500 мг) в безводному ДМФ (5 мл) і реакційну суміш перемішували при 25°C протягом 30 хвилин. Потім SEM-хлорид (0.087 мл) додали по краплях при 25°C і реакційну суміш перемішували при 25°C протягом 2 г. Суміш потім погасили водою і екстрагували EtOAc (2x50 мл). Об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, висушили над Na_2SO_4 і евапорували під вакуумом. Залишок очистили за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (градієнт 30-40% етилацетат в гексанах) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (310 мг) у вигляді в'язкої безбарвної рідини. MS (m/z): 436.9 $[M]^+$.

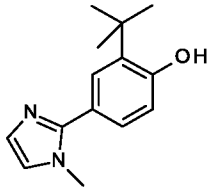
Стадія 4: 2-трет-бутил-4-[1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-імідазол-2-іл]-фенол



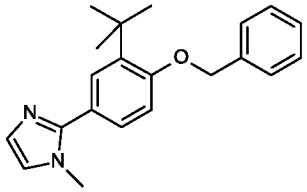
Розчин 2-(4-бензилокси-3-трет-бутил-феніл)-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-імідазолу (300 мг) в MeOH (20 мл) продули аргоном протягом 10 хв і потім додали $Pd(OH)_2$ (100 мг). Ввели атмосферу водню і реакційну суміш перемішували під H_2 при 25°C протягом 6 г. Суміш відфільтрували і фільтрат евапорували під вакуумом з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (200 мг), у вигляді сіро-білого осаду. MS (m/z): 347.0 $[M+H]^+$.

Проміжна сполука A6

2-трет-бутил-4-(1-метилімідазол-2-іл)фенол

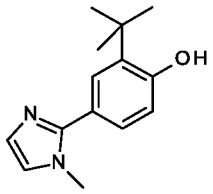


Стадія 1: 2-(4-Бензилокси-3-трет-бутил-феніл)-1-метил-1H-імідазол



Суспензію NaH (60% в мінеральному маслі, 31 мг) в безводному ТГФ (15 мл) охолодили до 0°C і розчин 2-(4-бензилокси-3-трет-бутил-феніл)-1H-імідазолу (200 мг), одержаного в проміжній сполуці A5, Стадія 2, в ТГФ (20 мл) потім додали при 0°C. Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 30 хв і потім йодометан (0.049 мл) додали при 0°C. Перемішування продовжили при 0°C протягом 3 г. Суміш погасили водою і екстрагували EtOAc (2x50 мл). Об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, висушили над Na_2SO_4, відфільтрували і евапорували при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (градієнт 60-70% EA в гексанах) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (175 мг) у вигляді в'язкого осаду. MS (m/z): 320.8 $[M+H]^+$.

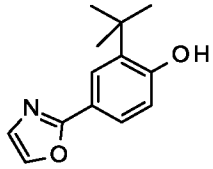
Стадія 2: 2-трет-бутил-4-(1-метилімідазол-2-іл)фенол



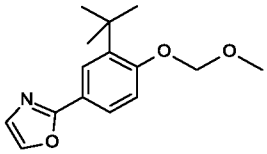
Сполуку, зазначену в заголовку, одержали з 2-(4-бензилокси-3-трет-бутил-феніл)-1-метил-1H-імідазолу за аналогією з Проміжною сполукою 5, Стадія 4 у вигляді сіро-білого осаду. MS (m/z): 230.7 $[M+H]^+$.

Проміжна сполука A7

2-трет-бутил-4-(1,3-оксазол-2-іл)фенол

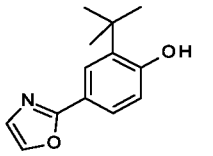


Стадія 1: 2-(3-трет-бутил-4-метоксиметокси-феніл)-оксазол



Розчин 4-бромо-2-трет-бутил-1-метоксиметокси-бензолу (500 мг, одержаного з 4-бромо-2-трет-бутил-фенолу відповідно до WO2013079223) і 2-трибутилстананіл-оксазол (0.92 мл) в безводному діоксані (10 мл) в закритій пробирці продули аргоном протягом 10 хв. Потім $PdCl_2(dppf)_2$ CH_2Cl_2 комплекс (149.5 мг) додали і реакційну суміш знову продули аргоном протягом 10 хв. Суміш потім перемішували при 100°C протягом 4 г і потім охолодили до 25°C, відфільтрували і фільтрат евапорували при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (градієнт 5-10% етилацетат в гексанах) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (350 мг) у вигляді світло-коричневої рідини. MS (m/z): 262.8 $[M+H]^+$.

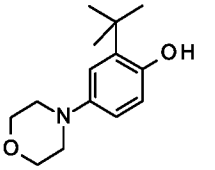
Стадія 2: 2-трет-бутил-4-оксазол-2-іл-фенол



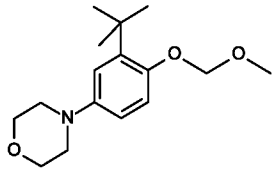
До розчину 2-(3-трет-бутил-4-метоксиметокси-феніл)-оксазолу (200 мг) в безводному ДХМ (10 мл) при 0-5°C додали 4 н HCl в діоксані (2.5 мл) і реакційну суміш перемішували при 25°C протягом 28 г. Розчинник евапорували при зниженому тиску і залишок очистили за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (градієнт 8-15% етилацетат в гексанах) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (120 мг),у вигляді сіро-білого осаду. MS (m/z): 217.9 $[M+H]^+$.

Проміжна сполука A8

2-трет-бутил-4-морфолін-4-іл фенол

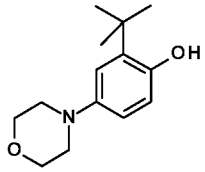


Стадія 1: 4-(3-трет-бутил-4-метоксиметокси-феніл)-морфолін



До розчину 4-бромо-2-трет-бутил-1-метоксиметокси-бензолу (900 мг, одержаний з 4-бромо-2-трет-бутил-фенолу відповідно до WO2013079223) і морфоліну (0.44 мл) в безводному толуолі (10 мл) в закритій пробірці додали NaOtBu (475 мг) і ксантфос (76.2 мг) при 25°C. Пробірку продули аргоном протягом 10 хв і потім $Pd_2(dba)_3$ (60.3 мг) додали і пробірку знову продули аргоном протягом 10 хв. Потім, суміш перемішували під тиском протягом 16 г при 110°C і потім охолодили до 25°C і відфільтрували. Фільтрат евапорували при зниженому тиску і одержаний неочищений матеріал очистили шляхом колоночної хроматографії (градієнт 7-10% етилацетату в гексанах) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (560 мг) у вигляді в'язкої рідини. ^{1}H-NMR (400MHz, δ, $CDCl_3$): 1.38 (s, 9H), 3.04-3.10 (m, 4H), 3.48 (s, 3H), 3.80-3.90 (m. 4H), 5.17 (s, 2H), 6.69 (dd, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.04 (d, 1H).

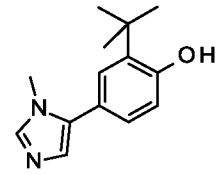
Стадія 2: 2-трет-бутил-4-морфолін-4-іл-фенол



Сполуку, зазначену в заголовку, одержали з 4-(3-трет-бутил-4-метоксиметокси-феніл)-морфоліну з використанням умов, описаних для Проміжної сполуки A7, Стадія 2, у вигляді сіро-білого осаду. MS (m/z): 235.9 $[M+H]^+$.

Проміжна сполука A9

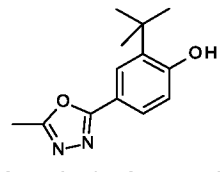
2-трет-бутил-4-(1-метил-1H-імідазол-2-іл)-фенол



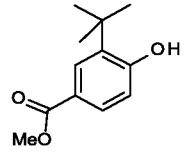
До розчину 4-бромо-2-трет-бутил-фенолу (CAS: 10323-39-4, 200 мг) і 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-1H-імідазолу (272 мг) в безводному ДМФ (10 мл) додали K_2CO_3 (362 мг) при 25°C в атмосфері азоту. Реакційну суміш продули аргоном протягом 10 хв, і потім $PdCl_2(dppf)_2$ ДХМ комплекс (14.2 мг) додали. Пробірку знову продули аргоном протягом 10 хв і реакційну суміш перемішував ипри 120°C протягом 28 г. Суміш охолодили до 25°C, відфільтрували і фільтрат евапорували при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (градієнт 2-5% MeOH в ДХМ) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (124 мг) у вигляді коричневого осаду. MS (m/z): 230.9 $[M+H]^+$.

Проміжна сполука A10

2-трет-бутил-4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенол



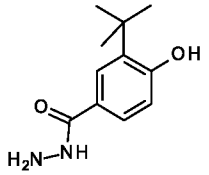
Стадія 1: 3-трет-бутил-4-гідрокси-бензойної кислоти метиловий ефір



До розчину 3-трет-бутил-4-гідрокси-бензойної кислоти (CAS: 66737-88-0, 3 г) в безводному MeOH (40 мл) додали по краплях конц. H_2SO_4 (0.4 мл) при 25°C і реакційну суміш перемішували при кипінні із зворотним холодильником протягом 16 г. Потім розчинник евапорували при

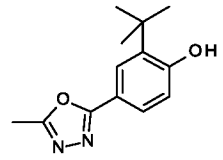
зниженому тиску. Залишок розбавили за допомогою ДХМ (50 мл) і розчин промили водою і сольовим розчином, висушили над Na_2SO_4 і відфільтрували. Фільтрат евапорували при зниженому тиску і залишок очистили за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (градієнт 0.5-1% MeOH в ДХМ) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (2.8 г), у вигляді сіро-білого осаду. MS (m/z): 209.4 $[M+H]^+$.

Стадія 2: 3-трет-бутил-4-гідрокси-бензойної кислоти гідразид



До розчину 3-трет-бутил-4-гідрокси-бензойної кислоти метилового ефіру (3.7 г) в безводному MeOH (40 мл) в закритій пробірці додали гідрат гідразин (4.36 мл) при 25°C і реакційну суміш нагрівали під тиском при 65°C протягом 16 г. Суміш потім охолодили до 25°C і розчинник евапорували при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (градієнт 2-4% MeOH в ДХМ) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (2.8 г, 75%), у вигляді сіро-білого осаду. MS (m/z): 209.1 $[M+H]^+$.

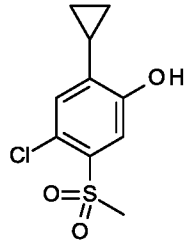
Стадія 3: 2-трет-бутил-4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенол



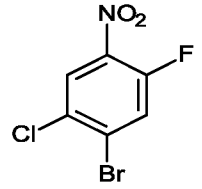
Суспензію 3-трет-бутил-4-гідрокси-бензойної кислоти гідразиду (1.5 г) в триетилортоацетаті (25 мл) нагрівали до кипіння при 150°C протягом 7 г. Реакційну суміш потім охолодили до 25°C і розчинник евапорували при зниженому тиску. Залишок розбавили за допомогою ДХМ (50 мл) і промили водою і сольовим розчином. Органічний шар висушили над Na_2SO_4, відфільтрували, і евапорували при зниженому тиску. Неочищену речовину очистили за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (градієнт 2-3% MeOH в ДХМ) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (1.15 г), у вигляді сіро-білого осаду. MS: 233.1 $[M+H]^+$.

Проміжна сполука A14:

4-хлор-2-циклопропіл-5-метилсульфонілфенол

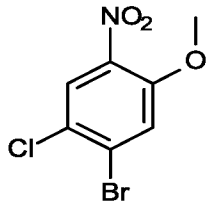


Стадія 1: 1-бромо-2-хлор-5-фтор-4-нітробензол



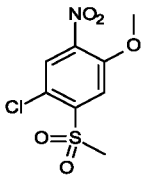
До перемішаного розчину 2-бромо-1-хлор-4-фторбензолу (CAS: 201849-15-2; 10 г) в сірчаній кислоті (95-97%; 100 мл) поступово додали нітрат калію (5.82 г) при -5°C. Реакційну суміш перемішували при -5°C протягом 1.5 годин і потім влили в 400 мл води із льодом. Преципітат відфільтрували і висушили під вакуумом з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді безбарвного осаду (11.54 г). MS (m/z): 253 $[M]^+$.

Стадія 2: 1-бромо-2-хлор-5-метокси-4-нітробензол



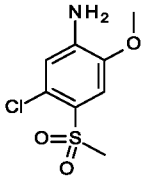
До розчину 1-бромо-2-хлор-5-фтор-4-нітробензолу (11.0 г) в метанолі (110 мл) повільно додали метоксид натрію (2.45 г) при 0°C і реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 1.5 годин. Суспензію влили в воду і екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти висушили над $MgSO_4$, відфільтрували і сконцентрували під вакуумом з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді жовтого осаду (11.2 г). MS (m/z): 265 $[M]^+$.

Стадія 3: 1-хлор-4-метокси-2-метилсульфоніл-5-нітробензол



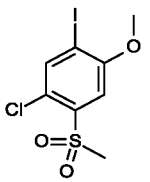
До розчину L-проліну (61.3 мг) в ДМСО (2 мл) додали гідроксид натрію (24.0 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Йодид міді (I) (114 мг), 1-бромо-2-хлор-5-метокси-4-нітробензол (0.20 г) і метансульфінат натрію (173 мг) додали. Реакційну суміш нагріли до 60°C з одержанням каламутного блакитного розчину. Через 5 годин реакційній суміші дали охолонути до кімнатної температури. Суміш влили в 50 мл 10% водного розчину $NaHCO_3$ і 50 мл EtOAc і шари відфільтрували для видалення домішок. Фільтровані шари потім розділили. Водний шар екстрагували двічі за допомогою 50 мл EtOAc і органічні шари промили 50 мл сольового розчину, висушили над $MgSO_4$, відфільтрували і сконцентрували під вакуумом з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді жовтого осаду (122 мг). MS (m/z): 265 $[M]^+$.

Стадія 4: 5-хлор-2-метокси-4-метилсульфоніланілін



До суміші етанолу (2.00 мл) і води (2.00 мл) додали оцтову кислоту (140 мкл) і цю суміш перемішували при кипінні із зворотним холодильником протягом 10 хв. До розчину, одержаному таким чином, додали залізо (163 мг) і 1-хлор-4-метокси-2-метилсульфоніл-5-нітробензол (200 мг) і суміш перемішували протягом додаткових 20 хвилин. Після охолодження, 20 мл ацетону додали і залізо відфільтрували через шари дикаліту і промили 20 мл ацетону. Фільтрат сконцентрували під вакуумом і залишок очистили за допомогою хроматографії на силікагелі, елюючи при градієнті н-гептану в етилацетаті (100/0 до 50/50). Це дало сполуку, зазначену в заголовку, у вигляді білих кристалів (177 мг). MS (m/z): 235 $[M]^+$.

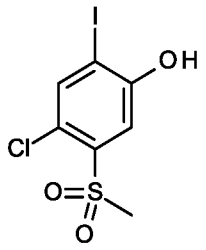
Стадія 5: 1-хлор-5-йод-4-метокси-2-метилсульфонілбензол



До суспензії 5-хлор-2-метокси-4-метилсульфоніланіліну (1.50 г) в напівконцентрованої HCl (18.5%, 15.1 г) додали по краплях при 0-5°C розчин нітриту натрію (461 мг) в воді (3.66 мл). Початкову суспензію поступово очистили і повернули в розчин. Цю суміш перемішували протягом 1 години при 0°C і потім додали по краплях до перемішаної суспензії йодиду калію (3.17 г) в водн. HBr (48%, 21.0 мл) при кімнатній температурі. Перемішування продовжили протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Реакційну суміш влили в 100 мл 2M водного розчину Na_2CO_3 і 50 мл EtOAc і шари розділили. Водний шар екстрагували двічі за допомогою 100 мл EtOAc. Органічні шари промили $Na_2S_2O_3$ і сольовим розчином (50 мл), висушили над

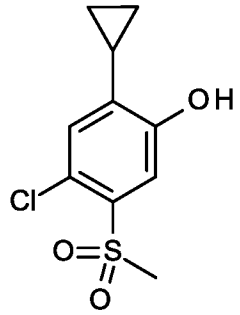
$MgSO_4$, відфільтрували і сконцентрували під вакуумом. Залишок очистили за допомогою хроматографії на силікагелі, з елюцією при градієнті н-гептану в етилацетаті (100/ 0 до 50/ 50) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку у вигляді світло-жовтого осаду (950 мг). MS (m/z): 346 $[M]^+$.

Стадія 6: 4-хлор-2-йод-5-метилсульфонілфенол



До розчину 1-хлор-5-йод-4-метокси-2-метилсульфонілбензолу (750 мг) в AcOH (15.6 г) додали водний HBr (48%, 4.7 мл) і прозорий безбарвний розчин перемішували при кипінні із зворотним холодильником протягом 4 днів в закритій пробірці. Реакційну суміш охолодили, влили в 100 мл води і 100 мл EtOAc і шари розділили. Водний шар екстрагували двічі за допомогою 100 мл EtOAc. Органічні шари промили 100 мл сольового розчину, висушили над $MgSO_4$, відфільтрували і сконцентрували під вакуумом. Сполуку очистили за допомогою хроматографії на силікагелі з елюцією при градієнті н-гептану в етилацетаті (100/0 до 60/40) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді світло-жовтого осаду (625 мг. MS (m/z): 330.87 $[M-H]^-$.

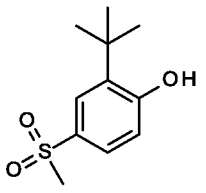
Стадія 7: 4-хлор-2-циклопропіл-5-метилсульфонілфенол



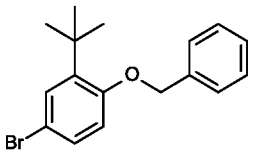
До суспензії 4-хлор-2-йод-5-метилсульфонілфенолу (200 мг) в толуолі (3 мл) додали в атмосфері аргону циклопропіл трифторборат калію (178 мг), води (0.21 мл), карбонат цезію (490 мг), ацетат паладію (II) (6.75 мг і бутилди-1-адамантилфосфін (21.6 мг) і суміш перемішували в закритій пробірці при 125°C протягом 66 годин. Реакційну суміш охолодили і влили в насичений водний розчин NH_4Cl і етилацетат і шари розділили. Водний шар екстрагували двічі за допомогою додаткової кількості етилацетату. Органічні шари висушили над $MgSO_4$, відфільтрували, обробили силікагелем і евапорували. Сполуку очистили за допомогою хроматографії на силікагелі з елюцією при градієнті н-гептану в етилацетаті (100/0 до 50/50) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді безбарвного осаду (72 мг). MS (m/z): 245 $[M]^+$.

Проміжна сполука A15:

2-трет-бутил-4-метилсульфонілфенол

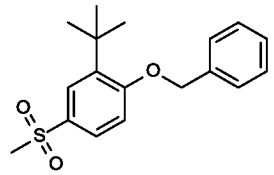


Стадія 1: 4-бромо-2-трет-бутил-1-фенілметоксибензол



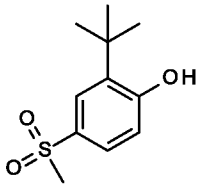
До розчину 4-бромо-2-трет-бутилфенолу (CAS: 10323-39-4; 500 мг) в ДМФ (5 мл) додали NaH (114 мг) і реакційну суміш перемішували протягом 10 хв при кімнатній температурі. Потім бензилхлорид (290 мг) додали і реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Суміш влили в 30 мл 10% водного розчину NH_4Cl і 30 мл EtOAc і шари розділили. Водний шар екстрагували двічі за допомогою 30 мл EtOAc. Органічні шари промили 30 мл сольового розчину, висушили над $MgSO_4$, відфільтрували і сконцентрували під вакуумом. Залишок очистили за допомогою хроматографії на силікагелі з елюцією при градієнті н-гептану в етилацетаті (100/0 до 80/20) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді безбарвного осаду (583 мг. MS (m/z): 318 $[M]^+$.

Стадія 2: 2-трет-бутил-4-метилсульфоніл-1-фенілметоксибензол



До розчину L-проліну (88.3 мг) в ДМСО (10 мл) додали гідроксид натрію (34.6 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Йодид міді (I) (165 мг), 4-бромо-2-трет-бутил-1-фенілметоксибензол (345 мг) і метансульфінат натрію (249 мг) додали. Реакційну суміш нагріли до 60°C з одержанням каламутного блакитого розчину і потім реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при 60°C. По даним ТШХ і РХ-МС конверсії не відбулося. Знову додали метансульфінат натрію (249 мг) і реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при 60°C. По даним ТШХ і РХ-МС конверсії знову не відбулося. Реакційну суміш перемістили в закриту пробірку і перемішували при 135°C протягом ночі. ТШХ і РХ-МС показали повну конверсію і РХ-МС показала присутність речовини з необхідною молекулярною масою. Реакційну суміш влили в 50 мл 10% водного розчину NH_4Cl і 50 мл EtOAc і шари розділили. Водний шар екстрагували двічі за допомогою 50 мл EtOAc. Органічні шари промили сольовим розчином (50 мл), висушили над $MgSO_4$, відфільтрували і сконцентрували під вакуумом. Сполуку очистили за допомогою хроматографії на силікагелі з елюцією при градієнті н-гептану в етилацетаті (100/0 до 60/40) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді безбарвного осаду (278 мг). MS (m/z): 317.12 $[M-H]^-$.

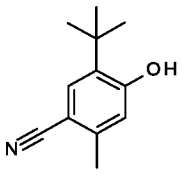
Стадія 3: 2-трет-бутил-4-метилсульфонілфенол



До розчину 2-трет-бутил-4-метилсульфоніл-1-фенілметоксибензолу (250 мг) в MeOH (3 мл) і етилацетаті (3 мл) додали Pd на вугіллі (10% Pd, 25 мг в атмосфері аргону. Реакційну суміш відкачали і заповнили воднем. Реакційну суміш перемішували протягом 18 годин при 1.7 бар в атмосфері H_2. Реакційну суміш потім відфільтрували через фільтр (дикаліт) і фільтрат сконцентрували під вакуумом. Залишок очистили за допомогою хроматографії на силікагелі з елюцією при градієнті н-гептану в етилацетаті (100/0 до 50/50) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку у вигляді безбарвного осаду (140 мг). MS (m/z): 227.08 $[M-H]^-$.

Проміжна сполука A16:

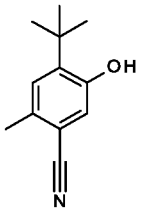
5-трет-бутил-4-гідрокси-2-метилбензонітрил



До розчину 4-бромо-2-трет-бутил-5-метилфенолу (CAS: 51345-97-2, 0.45 г), одержаного з 4-бромо-3-метилфенолу відповідно до WO2005058798 або WO2008059026, в ДМФ (4 мл) в атмосфері аргону додали воду (40 мкл), 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен (30.8 мг), ціанід цинку (120 мг), цинк (4.84 мг), ацетат цинку (13.6 мг) і трис(дибензиліденацетон)-дипаладій (0) (16.9 мг). Реакційну суміш закрили і нагрівали в микрохвильовій печі протягом 30 хвилин при 180°C. Реакційну суміш потім влили в насичений водний розчин NH_4Cl, що містить невеликий об'єм води і етилацетат, і шари розділили. Водний шар екстрагували двічі за допомогою етилацетату. Органічні шари висушили над $MgSO_4$, відфільтрували, обробили силікагелем і евапорували. Сполуку очистили за допомогою хроматографії на силікагелі з елюцією при градієнті н-гептану в етилацетаті (100/0 до 75/25) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (160 мг), у вигляді світло-коричневого осаду. MS (m/z): 188.11 $[M-H]^-$.

Проміжна сполука A17:

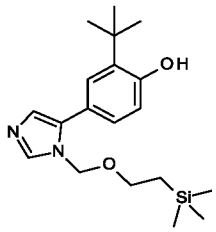
4-трет-бутил-5-гідрокси-2-метилбензонітрил



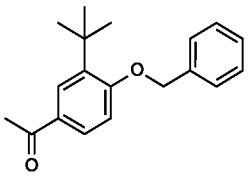
Цей матеріал одержали за аналогією з Проміжною сполукою A16 з 5-бромо-2-трет-бутил-4-метилфенолу (CAS 1237614-78-6), одержаного з 3-бромо-4-метилфенолу відповідно до WO2005058798 або WO2008059026), у вигляді світло-жовтого осаду. MS (m/z): 188.11 $[M-H]^-$.

Проміжна сполука A18:

2-трет-бутил-4-[3-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-3H-імідазол-4-іл]-фенол

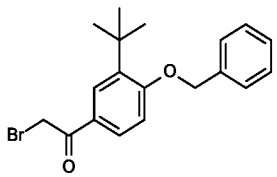


Стадія 1: 1-(4-Бензилокси-3-трет-бутил-феніл)-етанон



До розчину 1-бензилокси-4-бромо-2-трет-бутил-бензолу (проміжна сполука A15, Стадія 1, 5.0 г)в ДМФ (40 мл) і води (4 мл) додали n-бутил вініловий ефір (8.1 мл), 1.3-біс(дифенілфосфіно)пропан (1.61 г), K_2CO_3 (2.60 г) і $Pd(OAc)_2$ (351 мг) при 25°C. Потім суміш продули аргоном і перемішували при 150°C протягом 5 г. Суміш охолодили до 25°C, розбавили за допомогою 2 н HCl (25 мл) і перемішували при 25°C протягом 2 г. Суміш екстрагували EtOAc (2x100 мл) і об'єднані органічні шари промили насиченим водним розчином $NaHCO_3$. Органічний шар висушили над Na_2SO_4, відфільтрували і евапорували при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії через силікагель (5% етилацетат в гексанах) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (1.6 г) у вигляді коричневої рідини. MS (m/z): 283.2 $[M+H]^+$.

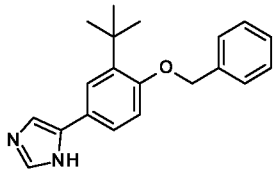
Стадія 2: 1-(4-Бензилокси-3-трет-бутил-феніл)-2-бромо-етанон



До розчину 1-(4-бензилокси-3-трет-бутил-феніл)-етанону (1.0 г) в безводному ТГФ (20 мл) і MeOH (10 мл) додали розчин Bu_4NBr_3 (1.71 г) в ТГФ (10 мл) при 25°C і реакційну суміш

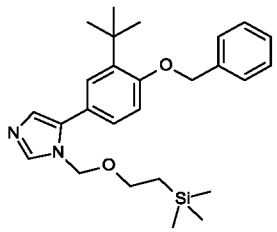
перемішували при 50°C протягом 5 г. Суміш охолодили до 25°C і розчинник евапорували при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії через силікагель (5% етилацетат в гексані) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (800 мг) у вигляді безбарвної рідини, яку використовували без додаткової характеризації.

Стадія 3: 5-(4-Бензилокси-3-трет-бутил-феніл)-1H-імідазол



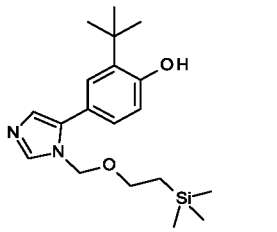
Розчин 1-(4-бензилокси-3-трет-бутил-феніл)-2-бромо-етанону (800 мг) в формаміді (30 мл) перемішували при 160-170°C протягом 4 г. Реакційну суміш потім охолодили до 25°C і розбавили за допомогою EtOAc (30 мл) і води (30 мл). Органічний шар розділили і водний шар екстрагували з додатковою кількістю EtOAc (2x30 мл). Об'єднані органічні шари висушили над Na_2SO_4, відфільтрували і евапорували при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою колоночної хроматографії через аміносилікагель (градієнт 5-10% MeOH в ДХМ) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (330 мг) у вигляді світло-жовтого осаду. MS (m/z): 306.9 $[M+H]^+$.

Стадія 4: 5-(4-Бензилокси-3-трет-бутил-феніл)-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-імідазол



До суспензії NaH (51 мг) в безводному ТГФ (20 мл) додали по краплях розчин 5-(4-бензилокси-3-трет-бутил-феніл)-1H-імідазолу (330 мг) в безводному ТГФ (10 мл) при 25°C. Реакційну суміш перемішували при 25°C протягом 30 хв і потім (2-хлорметокси-етил)-триметил-силан (0.287 мл) додали по краплях при 25°C. Реакційну суміш перемішували при 25°C протягом 3 г, потім погасили водою і екстрагували за допомогою EtOAc (2x50 мл). Об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, висушили над Na_2SO_4, відфільтрували і евапорували при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії через силікагель (40% етилацетат в гексанах) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (310 мг), у вигляді сіро-білого осаду. MS (m/z): 436.9 $[M+H]^+$.

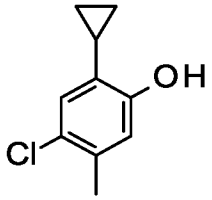
Стадія 5: 2-трет-бутил-4-[3-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-3H-імідазол-4-іл]-фенол



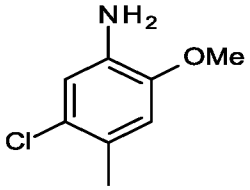
До розчину 5-(4-бензилокси-3-трет-бутил-феніл)-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-імідазолу (170 мг) в MeOH (20 мл), який продули аргоном протягом 10 хв, потім $Pd(OH)_2$ (100 мг) додали при 25°C. Реакційну суміш перемішували при 25°C протягом 4 г в атмосфері водню. Суміш потім відфільтрували і фільтрат евапорували при зниженому тиску з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (170 мг), у вигляді сіро-білого осаду. MS (m/z): 347.0 $[M+H]^+$.

Проміжна сполука A19

4-хлор-2-циклопропіл-5-метилфенол

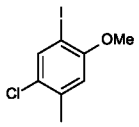


Стадія 1: 5-хлор-2-метокси-4-метил-феніламін



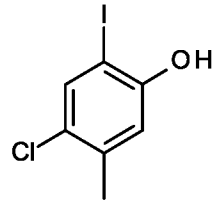
До розчину 1-хлор-4-метокси-2-метил-5-нітро-бензолу (CAS: 101080-03-9, 10.64 г) в MeOH (250 мл) і води (125 мл) додали Zn пил (24.15 г) і NH_4Cl (31.05 г) при 25 °C і реакційну суміш перемішували протягом 2 г при 25 °C. Суміш відфільтрували через шар целіту і фільтрат евапорували, розбавили за допомогою ДХМ (300 мл) і промили водою (2x200 мл). Органічний шар висушили над Na_2SO_4, відфільтрували і евапорували з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (8.99 г), у вигляді світло-коричневого осаду. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 2.25 (3H, s), 3.80 (3H, s), 6.60 (1H, s), 6.68 (1H, s).

Стадія 2: 1-хлор-5-йод-4-метокси-2-метил-бензол



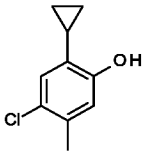
До суспензії 5-хлор-2-метокси-4-метил-феніламіну (8.98 г) в конц. HCl (37%, 84 мл) додали розчин $NaNO_2$ (7.22 г) в воді (70 мл) прит 0°C. Після перемішування реакційну суміш протягом 30 хв при 0°C, розчин KI (34.74 г) в воді (176 мл) було додано і реакційну суміш потім перемішували при 25°C протягом 16 г. Реакційну суміш розбавили етилацетатом (250 мл) і органічний шар розділили, промили водою (100 мл), насиченим розчином тіосульфату натрію (100 мл) і сольовим розчином (50 мл). Органічний шар висушили над Na_2SO_4, відфільтрували і евапорували з одержанням неочищеного матеріалу, який очистили за допомогою флеш-хроматографії через силікагель (гексани) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (11.9 г), у вигляді жовтого осаду. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.32 (3H, s), 3.84 (3H, s), 6.65 (1H, s), 7.68 (1H, s).

Стадія 3: 4-хлор-2-йод-5-метил-фенол



До перемішаного розчину 1-хлор-5-йод-4-метокси-2-метил-бензолу (3.13 г) в безводному ДХМ (20 мл) при 0 °C додали розчин 1M трибромістого бору в ДХМ (44.4 мл) і одержаний розчин перемішували протягом 2 г при 25 °C. Реакційну суміш погасили насиченим водним розчином бікарбонату натрію і розбавили за допомогою ДХМ (20 мл). Органічний шар розділили і промили водою (25 мл) і сольовим розчином (25 мл). Органічний шар висушили над Na_2SO_4, відфільтрували і евапорували при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (градієнт 5-10% етилацетату в гексанах) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді коричневого осаду (2.89 г). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.30 (3H, s), 5.12 (1H, s), 6.86 (1H, s), 7.57 (1H, s).

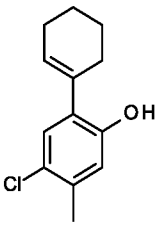
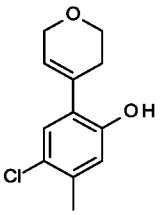
Стадія 4: 4-хлор-2-циклопропіл-5-метил-фенол



До розчину 4-хлор-2-йод-5-метил-фенолу (500 мг) в толуолі (8.5 мл) і воді (0.5 мл) додали циклопропілборонову кислоту (416 мг), K_3PO_4 (1.31 г), $Pd(OAc)_2$ (33 мг) і трициклогексилфосфін (94 мг) і реакційну суміш нагрівали при 100°C протягом 16 г. Суміш відфільтрували через целіт і фільтрат промили сольовим розчином. Органічний шар висушили над Na_2SO_4 і випарили під вакуумом. Залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (градієнт 2-5% етилацетат в гексанах) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (210 мг) у вигляді коричневої рідини. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 0.59-0.62 (2H, m), 0.92-0.96 (2H, m), 1.69-1.76 (1H, m), 5.29 (1H, s), 6.86 (1H, s), 7.57 (1H, s).

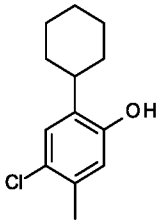
Проміжні сполуки A19A і A19B

Наступні проміжні сполуки були синтезовані з 4-хлор-2-йод-5-метил-фенолу і відповідних структурних елементів за аналогією з Проміжною сполукою A19, Стадія 4:

Проміжна сполука	Систематична назва	Структурний елемент	Аналітика
A19A	4-хлор-2-(циклогексен-1-іл)-5-метилфенол 	циклогексен-1-боронової кислоти пінаколовий ефір	Rf: 0.4 (10% етилацетат в гексанах)
A19B	4-хлор-2-(3,6-дигідро-2H-піран-4-іл)-5-метил-фенол 	3,6-дигідро-2H-піран-4-боронової кислоти пінаколіновий ефір	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 2.29 (3H, s), 2.38-2.40 (2H, m), 3.92 (2H, t, J=4), 4.28-4.29 (2H, m), 5.33 (1H, s), 5.92 (1H, s) 6.77 (1H, s), 7.05 (1H, s).

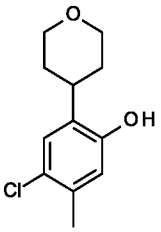
Проміжна сполука A20:

4-хлор-2-циклогексил-5-метил-фенол

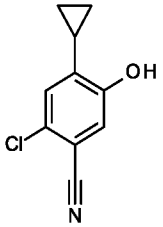


До розчину 4-хлор-2-циклогекс-1-еніл-5-метил-фенолу (проміжна сполука A19A, 202 мг) в метанолі (10 мл) додали Pd на вугіллі (10% Pd, 25 мг) і реакційну суміш перемішували при 25 °C в атмосфері водню протягом 45 хв. Розчин профільтрували через целіт і фільтрат евапорували при зниженому тиску з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (190 мг) у вигляді безбарвної рідини. R_f = 0.3 (10% етилацетат в гексані)

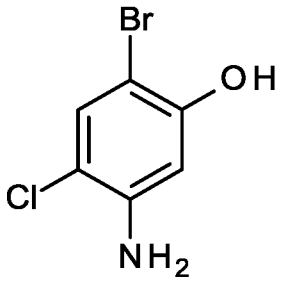
Наступну проміжну сполуку синтезували з відповідного пепередника за аналогією з Проміжною сполукою A20:

Проміжна сполука	Систематична назва	Структурний елемент	Аналітика
A21	4-хлор-5-метил-2-(оксан-4-іл)фенол 	4-хлор-2-(3,6-дигідро-2H-піран-4-іл)-5-метил-фенол Проміжна сполука A19B	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1.72-1.78 (4H, m), 2.27 (3H, s), 3.01-3.05 (1H, m), 3.51-3.57 (2H, m), 4.05-4.07 (2H, m), 5.33 (1H, s), 4.73 (1H, s) 6.60 (1H, s), 7.09 (1H, s).

Проміжна сполука A22
2-хлор-4-циклопропіл-5-гідрокси-бензонітрил

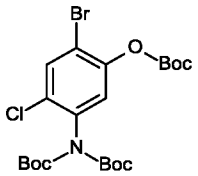


Стадія 1: 5-аміно-2-бромо-4-хлор-фенол



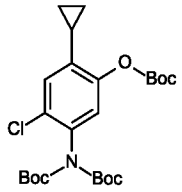
До розчину 4-бромо-2-хлор-5-метокси-феніламіну (CAS: 98446-54-9, 2.05 г) в безводному ДХМ (40 мл) при 0 °C додали розчин BBr_3 в ДХМ (1M, 86.7 мл) і реакційну суміш перемішували при 25 °C протягом 12 г. Суміш погасили насиченим водним розчином $NaHCO_3$ (40 мл) і екстрагували за допомогою ДХМ (2x60 мл). Об'єднані органічні шари висушили над Na_2SO_4 і евапорували при зниженому тиску з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (1.9 г), у вигляді коричневого осаду. ^{1}H NMR (400 MHz, ДМСО-D_6): 5.36 (2H, s), 6.41 (1H, s), 7.21 (1H, s), 9.94 (1H, s).

Стадія 2: Карбонової кислоти 2-бромо-5-(ди-трет-бутоксикарбоніл)аміно-4-хлор-фенілового ефіру трет-бутиловий ефір



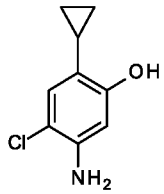
До перемішаного розчину 5-аміно-2-бромо-4-хлор-фенолу (1.9 г) в безводному ТГФ (40 мл) при 25 °C додали ди-трет-бутил-дикарбонат ("Boc ангідрид", 10.96 мл), Et_3N (7.12 мл) і DMAP (10 мг) і реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом 12 г. Розчинник евапорували при зниженому тиску і залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (градієнт 2-5% етилацетат/ гексани) з одержанням необхідної сполуки (3.82 г) у вигляді білого осаду. MS (m/z): 522.1 $[M]^+$.

Стадія 3: Карбонової кислоти 5-(ди-трет-бутоксикарбоніл)аміно-4-хлор-2-циклопропіл-фенілового ефіру трет-бутиловий ефір



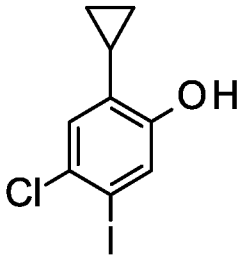
Сполуку, зазначену в заголовку, одержали за аналогією з Проміжною сполукою A19, Стадія 4, з карбонової кислоти 2-бромо-5-(ди-трет-бутоксикарбоніл)аміно-4-хлор-фенілового ефіру трет-бутилового ефіру і циклопропілборонової кислоти у вигляді безбарвної в'язкої рідини. MS (m/z): 484.0 $[M]^+$.

Стадія 4: 5-аміно-4-хлор-2-циклопропіл-фенол



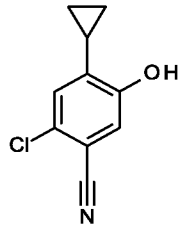
До розчину карбонової кислоти 5-(ди-трет-бутоксикарбоніл)аміно-4-хлор-2-циклопропіл-фенілового ефіру трет-бутилового ефіру (1.05 г) в ДХМ (20 мл) додали TFA (6.45 мл) і реакційну суміш перемішували при 25 °C протягом 2 г. Розчинник евапорували при зниженому тиску і залишок розбавили за допомогою ДХМ (50 мл). Розчин промили насиченим водним розчином $NaHCO_3$ (30 мл) і водою (20 мл). Органічний шар висушили над безводним Na_2SO_4, відфільтрували і евапорували з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (397 мг) у вигляді коричневого осаду. ^1H NMR (400 MHz, ДМСО-D_6) δ: 0.42-0.46 (2H, m), 0.70-0.74 (2H, m), 1.80-1.87 (1H, m), 4.94 (2H, s), 6.26 (1H, s), 6.51 (1H, s), 9.11 (1H, s).

Стадія 5: 4-хлор-2-циклопропіл-5-йод-фенол



До суспензії 5-аміно-4-хлор-2-циклопропіл-фенолу (395 мг в воді (1 мл) при 0 °C повільно додали конц. H_2SO_4 (1.29 мл), з подальшим розчином $NaNO_2$ (148 мг) в воді (5.5 мл) при 0 °C. Після перемішування реакційної суміші протягом додаткових 10 хв, розчин KI (714 мг) в воді (1 мл) додали і реакційну суміш нагрівали при 60 °C протягом 2 г. Суміш охолодили до 25 °C і екстрагували за допомогою ДХМ (2x30 мл). Об'єднані органічні екстракти висушили над Na_2SO_4, відфільтрували і евапорували. Залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (градієнт 2-5% етилацетат в гексанах) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (241 мг), у вигляді жовтої рідини. MS (m/z): 292.8 $[M-H]^-$.

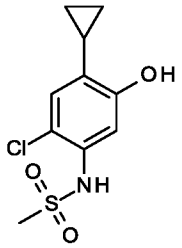
Стадія 6: 2-хлор-4-циклопропіл-5-гідрокси-бензонітрил



До розчину 4-хлор-2-циклопропіл-5-йод-фенолу (238 мг) в безводному ДМФ (5 мл) додали CuCN (145 мг) і реакційну суміш нагрівали при 100 °C протягом 24 г. Розчинник евапорували під вакуумом і залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (градієнт 5-10% етилацетат в гексанах) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (120 мг), у вигляді жовтого осаду. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 0.68-0.72 (2H, m), 1.06-1.10 (2H, m), 1.86-1.89 (1H, m), 5.64 (1H, s), 7.09 (1H, s), 7.10 (1H, s).

Проміжна сполука A23

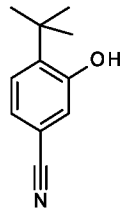
N-(2-хлор-4-циклопропіл-5-гідрокси-феніл)-метансульфонамід



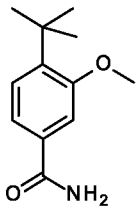
До розчину 5-аміно-4-хлор-2-циклопропіл-фенолу (78 мг), одержаному в проміжній сполуці A22, Стадія 4, в ДХМ (5 мл) додали піридин (0.04 мл) і метансульфонілхлорид (0.03 мл) при 0 °C, і реакційну суміш потім перемішували при 25 °C протягом 12 г. Суміш погасили 6 н водним розчином NaOH (5 мл) і водою (10 мл). Органічний шар розділили і водну фазу екстрагували додатковою кількістю ДХМ (20 мл). Водний шар охолодили до 0 °C, підкислили за допомогою конц. HCl і екстрагували етилацетатом (2x20 мл). Об'єднані органічні екстракти етилацетату промили сольовим розчином, висушили над Na_2SO_4, і сконцентрували при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (градієнт 5-20% етилацетат в гексанах) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (58 мг), у вигляді коричневого осаду. ^{1}H NMR (400 MHz, ДМСО-D_6): 0.62-0.65 (2H, m), 0.84-0.89 (2H, m), 1.97-2.05 (1H, m), 2.95 (3H, s), 6.80 (1H, s), 6.91 (1H, s), 9.19 (1H, s), 9.80 (1H, s).

Проміжна сполука A24:

4-трет-бутил-3-гідрокси-бензонітрил

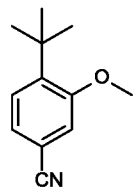


Стадія 1: 4-трет-бутил-3-метокси-бензамід



Розчин 4-трет-бутил-3-метокси-бензойної кислоти (CAS: 79822-46-1: 2 г) в $SOCl_2$ (5 мл) кип'ятили із зворотним холодильником протягом 2 г. Надлишок $SOCl_2$ евапорували під вакуумом і залишок розчинили в ТГФ (5 мл) і конц. водний розчин NH_3 (2 мл) додали по краплях при 0 °C. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г і потім екстрагували етилацетатом (2x20 мл). Об'єднані органічні екстракти висушили над Na_2SO_4 і евапорували при зниженому тиску з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (1.95 г), у вигляді білого осаду. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1.36 (9H, s), 3.88 (3H, s), 6.0 (2H, bs), 7.20 (1H, dd, J= 4 Hz, 12 Hz), 7.30 (1H, d, J= 12 Hz), 7.42 (1H, d, J = 4Hz).

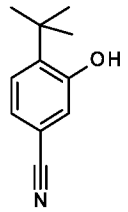
Стадія 2: 4-трет-бутил-3-метокси-бензонітрил



Розчин 4-трет-бутил-3-метокси-бензаміду (500 мг, 2.41 ммоль) в $POCl_3$ (5 мл) кип'ятили із зворотним холодильником протягом 6 г. Надлишок $POCl_3$ евапорували під вакуумом і залишок розчинили в етилацетаті (30 мл) і промили насиченим водним розчином $NaHCO_3$ (25 мл). Органічний шар висушили над Na_2SO_4, відфільтрували, і потім евапорували при зниженому тиску. Неочищену речовину очистили за допомогою флеш-хроматографії через силікагель (5%

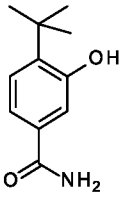
етилацетат в гексані) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (360 мг), у вигляді безбарвної рідини. MS (M/z): 189.0 $[M]^+$.

Стадія 3: 4-трет-бутил-3-гідрокси-бензонітрил

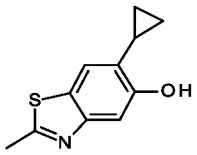


Сполуку, зазначену в заголовку, одержали за аналогією з Проміжною сполукою A22, Стадія 1, з 4-трет-бутил-3-метокси-бензонітрилу шляхом обробки BBr_3, у вигляді жовтого масла. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1.39 (9H, s), 5.41 (1H, s), 6.93 (1H, d, J = 4Hz), 7.17 (1H, dd, J= 4Hz, 12 Hz), 7.33 (1H, d, J = 8 Hz).

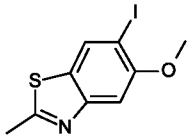
Наступну Проміжну сполуку синтезували з відповідного попередника за аналогією з Проміжною сполукою A24, Стадія 3:

Проміжна сполука	Систематична назва	Структурний елемент	Аналітика
A25	4-трет-бутил-3-гідрокси-бензамід 	4-трет-бутил-3-метоксибензамід Проміжна сполука A24, Стадія 1	^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1.55 (9H, s), 5.73 (1H, s), 7.16 (1H, dd, J = 4Hz, 12 Hz), 7.30 (1H, d, J = 12 Hz), 7.34 (1H, d, J = 4Hz).

Проміжна сполука A30:
6-циклопропіл-2-метилбензо[d]тіазол-5-ол

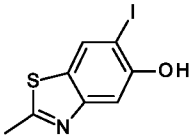


Стадія 1: 6-йодо-5-метокси-2-метилбензо[d]тіазол



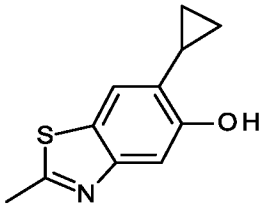
Розчин 5-метокси-2-метилбензо[d]тіазол-6-аміну (CAS: 89976-71-6; 1.0 г) в воді (2.6 мл) і конц. соляній кислоті (2.54 мл) охолодили до 0°C. Потім розчин нитриту натрію (373 мг) в воді (2.6 мл) додали по краплях протягом 3 хвилин. Коричневий розчин перемішували при 0°C протягом 5 хвилин і потім додали по краплях до енергійно перемішаної суспензії йодиду калію (2.56 г) в розчині HBr (48% в воді, 12.2 мл) протягом 5 хвилин при кімнатній температурі. Перемішування при кімнатній температурі продовжили протягом 20 хвилин. Реакційну суміш влили в 2M водний розчин Na_2CO_3 (60 мл) і етилацетат (50 мл) і шари розділили. Водний шар екстрагували двічі за допомогою етилацетат (30 мл, кожний). Органічні шари промили один раз водним розчином $Na_2S_2O_3$ (50 мл) і один раз сольовим розчином (20 мл), висушили над $MgSO_4$, відфільтрували, обробили силікагелем і евапорували. Сполуку очистили двічі за допомогою хроматографії на силікагелі на 50 г колонки з використанням системи PXCT з елюцією при градієнті н-гептан/етилацетату (100/0 до 50/50) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді злегка забрудненого світло-коричневого осаду (0.66 г). MS (m/z): 306.4 $[M+H]^+$.

Стадія 2: 6-йодо-2-метилбензо[d]тіазол-5-ол



До розчину 6-йод-5-метокси-2-метилбензо[d]тіазолу (0.625 г) в дихлорметані (4 мл) в закритій пробірці в атмосфері аргону при кімнатній температурі додали по краплях трибромборан (1М в ДХМ; 2.25 мл) і світло-коричневу суспензію перемішували при кипінні із зворотним холодильником (масляна баня при 60°С) протягом 1.5 годин. Після не було виявлено будь-якої кількості продукту. Додаткову кількість ДХМ (4.00 мл) і трибромборану (1М в дихлорметані; 2.25 мл) додали через 3 години і перемішування продовжили при 60°С протягом вихідних. Реакційну суміш влили в воду і ДХМ (що містить невелику кількість метанолу) і шари розділили. Водний шар екстрагували двічі за допомогою ДХМ. Органічні шари промили один раз сольовим розчином, висушили над $MgSO_4$, відфільтрували і евапорували. Залишок розчинили в етилацетаті і дихлорметані і частково евапорували до утворення суспензії. Цю суспензию відфільтрували, промили невеликою кількістю етилацетату і висушили під вакуумом з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді світло-коричневого осаду (455 мг. MS (m/z): 292.3 $[M+H]^+$.

Стадія 3: 6-циклопропіл-2-метил-1,3-бензотіазол-5-ол

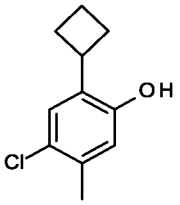


До суспензії 6-йод-2-метилбензо[d]тіазол-5-олу (0.15 г) в толуолі (3 мл) додали в атмосфері аргону циклопропілтрифторборат калію (152 мг), воду (0.21 мл), карбонат цезію (420 мг), ацетат паладію (II) (5.78 мг) і бутилди-1-адамантилфосфін (18.5 мг) і суміш перемішували в закритій пробірці при 125°С протягом 66 годин. Реакційну суміш влили в насичений водний розчин NH_4Cl і етилацетат, і шари розділили. Водний шар екстрагували двічі за допомогою етилацетату. Органічні шари об'єднали і, висушили над $MgSO_4$, відфільтрували, обробили силікагелем і евапорували. Сполуку очистили за допомогою хроматографії на силікагелі на 10 г колонці з використанням системи РХСТ з елюцією при градієнті н-гептану в етилацетаті (100/0 до 0/100) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді світло-коричневого осаду. MS (m/z): 206.06 $[M+H]^+$.

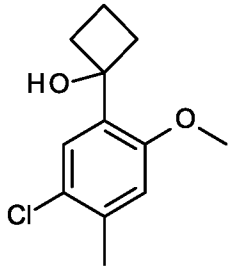
За даними РХ-МС, одержана речовина містила деяку кількість 2-метилбензо[d]тіазол-5-олу у вигляді домішки.

Проміжна сполука А31

4-хлор-2-циклобутил-5-метил-фенол

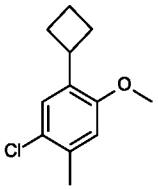


Стадія 1: 1-(5-хлор-2-метокси-4-метил-феніл)-циклобутанол



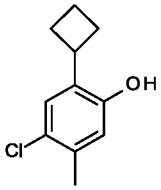
До розчину 1-хлор-5-йод-4-метокси-2-метил-бензолу (1 г), Проміжна сполука А19, Стадія 2, в безводному ТГФ (20 мл) додали по краплях ізопропіл магнію хлорид (2М в ТГФ, 2.12 мл) при -40 °С в атмосфері азоту і реакційну суміш перемішували при -40 °С протягом 1 г. Потім розчин циклобутанону (298 мг) в безводному ТГФ (3 мл) додали по краплях в реакційну суміш при -40 °С і перемішування продовжили при 25 °С протягом 11 г. Реакційну суміш погасили насиченим водним розчином NH_4Cl і екстрагували етилацетатом (2х30 мл). Об'єднані органічні шари висушили над Na_2SO_4, відфільтрували, і евапорували при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (градієнт 5-15% етилацетат в гексанах) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (431 мг), у вигляді безбарвної рідини. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1.55-1.66 (1H, m), 1.96-2.06 (1H, m), 2.31-2.41 (5H, m) , 2.43-2.48 (2H, m) 3.48 (1H, s), 3.85 (3H, s), 6.75 (1H, s), 7.23 (1H, s).

Стадія 2: 1-хлор-5-циклобутил-4-метокси-2-метил-бензол



До суміші 1-(5-хлор-2-метокси-4-метил-феніл)-циклобутанолу (428 мг) і триетилсилану (0.362 мл) в безводному ДХМ (20 мл) при -78 °С в атмосфері аргону додали по краплях ефірат трифтористого бору (0.237 мл) і реакційної суміші дали нагрітися -40 °С протягом 3 годин. Перемішування продовжили при -40 °С протягом додаткових 2 г. Реакційну суміш потім влили в 10% водний розчин $KHCO_3$ (30 мл) і екстрагували за допомогою ДХМ (3х30 мл). Об'єднані органічні шари висушили (Na_2SO_4), відфільтрували, і евапорували. Залишок очистили за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (градієнт 0-5% етилацетат в гексанах) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (370 мг), у вигляді безбарвної рідини. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1.78-1.81 (1H, m), 1.91-2.06 (3H, m), 2.24-2.32 (5H, m) , 3.62-3.75 (1H, m), 3.38 (3H, s), 6.63 (1H, s), 7.12 (1H, s).

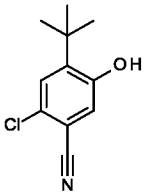
Стадія 3: 4-хлор-2-циклобутил-5-метил-фенол



Сполуку, зазначену в заголовку, одержали за аналогією з Проміжною сполукою А19, Стадія 3, з 4-хлор-2-циклобутил-5-метил-фенолу шляхом обробки BBr_3 в ДХМ у вигляді коричневого осаду (327 мг). ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3): 1.82-1.89 (1H, m), 1.98-2.16 (3H, m), 2.27 (3H, s), 2.31-2.42 (2H, m) 3.53-3.59 (1H, m), 4.50 (1H, s), 6.61 (1H, s), 7.09 (1H, s).

Проміжна сполука А34

4-(трет-бутил)-2-хлор-5-гідроксибензонітрил

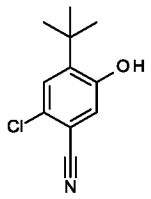


Стадія 1: 5-бромо-2-(трет-бутил)-4-хлорфенол

До розчину 3-бромо-4-хлорфенолу (2.0 г, CAS: 13659-24-0) в оцтовій кислоті (6.0 мл) додали трет-бутанол (1.07 г, 1.36 мл) з подальшою сірчаною кислотою (946 мг, 517 мкл) при кімнатній температурі в атмосфері аргону. Суміш нагрівали до 70°С протягом 80 годин. Додаткову

кількість трет-бутанолу (715 мг, 905 мкл) і сірчаної кислоти (756 мг, 413 мкл) додали і суміш нагрівали до 90°C протягом додаткових 24 годин. Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури і потім влили в воду з льодом. Водний шар екстрагували двічі за допомогою етилацетату. Органічні шари промили один раз сольовим розчином, висушили над Na_2SO_4, відфільтрували і евапорували. Залишений трет-бутанол видалили евапорацією з толуолу (200 мл) насухо. Неочищену речовину очистили за допомогою флеш-хроматографії (0% до 20% етилацетат в гептані) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді світло-коричневої рідини (506 мг, 19%). MS (ESI): m/z = 263.1 $[M-H]^-$.

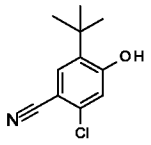
Стадія 2: 4-(трет-бутил)-2-хлор-5-гідроксибензонітрил



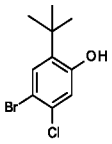
5-бромо-2-(трет-бутил)-4-хлорфенол (501 мг), 1,1'-біс(дифенілфосфіно)-фероцен (31.6 мг), цинк в гранулах (4.97 мг), ціанід цинку (123 мг), ацетат цинку (14 мг), трис (дибензиліденацетон)дипаладій (0) (17.4 мг) розчинили в диметилформаміді (5.0 мл) і воді (50 мкл) при кімнатній температурі. Суміш потім помістили під мікрохвильове випромінювання протягом 30 хвилин при 180°C. Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури і потім влили в воду з льодом. Водний шар підкислили насиченим розчином NH_4Cl і екстрагували двічі за допомогою етилацетату. Органічні шари промили один раз сольовим розчином, висушили над Na_2SO_4, відфільтрували і евапорували. Залишений ДМФ видалили евапорацією з толуолу (150 мл) насухо. Неочищену речовину очистили за допомогою флеш-хроматографії (0% до 20% етилацетат в гептані) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді світло-жовтого осаду (71 мг, 18%). MS (ESI): m/z = 208.1 $[M-H]^-$.

Проміжна сполука A35

5-трет-бутил-2-хлор-4-гідрокси-бензонітрил

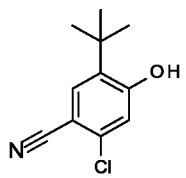


Стадія 1: 4-бромо-2-трет-бутил-5-хлор-фенол



В пробірку, що закривається, і містить 4-бромо-3-хлорфенол (23 г, 111 ммоль) додали оцтову кислоту (115 мл), tBuOH (48 мл, 499 ммоль), і сірчану кислоту (30 мл, 333 ммоль). Пробірку закрили і нагрівали до 90 °C при інтенсивному перемішуванні. Через 18 г додали додаткову порцію tBuOH (48 мл, 499 ммоль), і сірчаної кислоти (30 мл, 333 ммоль), і нагрівання продовжили при 90 °C. Через 5 г, реакційну суміш охолодили до кімнатної температури, потім розділили між етилацетатом і водою. Шари розділили, і водну фазу знову промили етилацетатом. Об'єднані органічні фази промили двічі за допомогою води, один раз сольовим розчином, висушили над $MgSO_4$, відфільтрували і сконцентрували. Одержану неочищену суміш очистили на SiO_2, з елюцією спочатку 100% гексанами, потім піднімаючи до 25% етилацетату в гексанах з одержанням 9.76 г сполуки, зазначеної в заголовку, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення (60% чистота, за даними ЯМР).

Стадія 2: 5-трет-бутил-2-хлор-4-гідрокси-бензонітрил

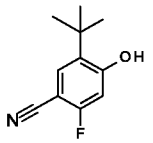


До 4-бромо-2-трет-бутил-5-хлор-фенолу (9.76 г, 60% чистота, 22.2 ммоль) додали ДМФ (80 мл), потім CuCN (4 г, 44.7 ммоль). Одержану суміш нагріли до 170 °C протягом 8 г. Після

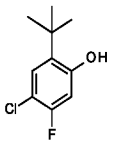
завершення реакції реакційну суміш охолодили, потім розділили між етилацетатом і водою. Одержану суспензію відфільтрували через целіт і промили етилацетатом. Шари розділили, і водну фазу знову промили етилацетатом. Об'єднані органічні фази промили водою, сольовим розчином, висушили над MgSO4, відфільтрували і сконцентрували. Одержану неочищену суміш очистили на SiO2, з елюцією 0-60% етилацетатом в гексанах з одержанням 2.59 г сполуки, зазначеної в заголовку, (56% вихід).

Проміжна сполука A36

5-трет-бутил-2-фтор-4-гідрокси-бензонітрил

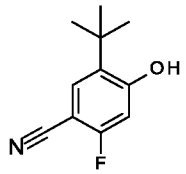


Стадія 1: 2-трет-бутил-4-хлор-5-фтор-фенол



Сполуку, зазначену в заголовку, одержали за аналогією з Проміжною сполукою A35, Стадія 1, з 4-хлор-3-фторфенолу (5 г) і одержали (4.4 г, 64%).

Стадія 2: 5-трет-бутил-2-фтор-4-гідрокси-бензонітрил

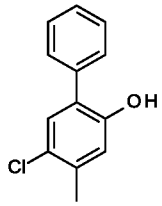


До 2-трет-бутил-4-хлор-5-фтор-фенолу (108 мг, 0.53 ммоль) додали діоксан/воду (1:1, 2 мл), ацетат калію (10 мг, 0.11 ммоль), і $K_4[Fe(CN)_6]•3H_2O$ (113 мг, 0.27 ммоль). Газоподібний азот барботували через суміш протягом 20 хвилин. 2-ди-трет-бутилфосфіно-2',4',6'-тризопропілбіфеніл (11 мг, 0.027 ммоль) і [(2-ди-трет-бутилфосфіно-2,4,6-тризопропіл-1,1-біфеніл)-2-(2-аміно-1,1-біфеніл)]паладію (II) метансульфонат (21 мг, 0.027 ммоль) додали і суміш нагріли до 100 °C протягом 3 г. Після завершення реакції, суміш охолодили, потім розділили між етилацетатом і сольовим розчином. Одержану суспензію відфільтрували через целіт і промили етилацетатом. Шари розділили, органічні фази промили двічі сольовим розчином, висушили над сульфатом магнію, відфільтрували і сконцентрували. Одержану неочищену суміш очистили на SiO2 з елюцією 0-100% етилацетатом в гексанах) з одержанням 61.3 мг сполуки, зазначеної в заголовку, (60% вихід).

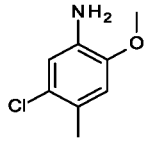
Проміжні сполуки B

Проміжна сполука B1:

4-хлор-5-метил-2-фенілфенол



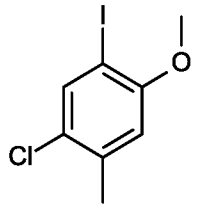
Стадія 1: 5-хлор-2-метокси-4-метиланілін



До розчину 1-хлор-4-метокси-2-метил-5-нітробензолу (0.15 г, одержаного як описано в WO2011/141716) в ТГФ (0.22 мл) додали $Fe(acac)_3$ (52.6 мг, CAS: 14024-18-1) і 1,1,3,3-тетраметилдисилоксан (300 мг, CAS: 3277-26-7) і реакційну суміш перемішували при кипінні із зворотним холодильником в закритій пробірці протягом 15 годин. Реакційній суміші дали

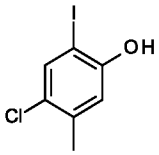
охолонути до КТ, обробили EtOAc (5 мл) і екстрагували водним розчином 25% HCl (2 мл). Водний шар екстрагували ще раз за допомогою EtOAc (5 мл). Водний шар потім довели до приблизно pH 8-9 з використанням твердого $NaHCO_3$ і потім екстрагували три рази EtOAc. Об'єднані органічні шари висушили над $MgSO_4$, відфільтрували і евапорували з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді коричневого осаду (0.1 г; 78%). MS (ESI): m/z = 172.4 $[M+H]^+$.

Стадія 2: 1-хлор-5-йод-4-метокси-2-метилбензол



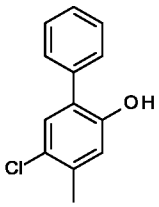
До конц. водної HCl (127 мкл) при 0°C додали $NaNO_2$ (57.5 мг, CAS: 7632-00-0). До цієї суміші додали по краплях протягом 7 хвилин розчин 5-хлор-2-метокси-4-метиланіліну (0.13 г) в AcOH (1.5 мл) і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Цю суміш додали по краплях за допомогою шприца до перемішаного розчину KI (377 мг, CAS: 7681-11-0) в 48% водному HBr (2 мл) при кімнатній температурі. Коричневу реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом додаткових 2 годин. Реакційну суміш влили в 2M водний розчин Na_2CO_3 і EtOAc і шари розділили. Водний шар екстрагували двічі за допомогою EtOAc. Органічні шари промили один раз сольовим розчином, висушили над $MgSO_4$, відфільтрували і евапорували. Залишок очистили за допомогою хроматографії на силікагелі на 10 г колонці з використанням системи PXCT (ISCO) при градієнті н-гептану в EtOAc (100/0 до 50/50) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді світло-коричневого осаду (0.134 г; 63%). MS (EI): m/z = 282 [M].

Стадія 3: 4-хлор-2-йод-5-метилфенол



До розчину 1-хлор-5-йод-4-метокси-2-метилбензолу (1.13 г) в ДХМ (20 мл) додали по краплях при 0°C трибромборан 1M в ДХМ (4.2 мл, CAS: 10294-33-4) протягом 15 хвилин. Реакційну суміш перемішували протягом 4 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш влили в H_2O (60 мл) і ДХМ (60 мл) і шари розділили. Водний шар екстрагували другий раз за допомогою ДХМ (60 мл). Органічні шари промили сольовим розчином (60 мл), висушили над $MgSO_4$, відфільтрували і сконцентрували під вакуумом з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді світло-жовтого осаду (1.023 г, 95%). MS (ESI): m/z = 266.907 $[M-H]^-$.

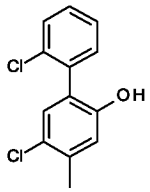
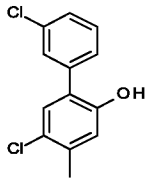
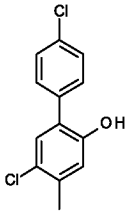
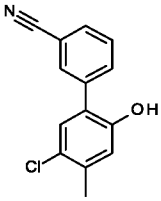
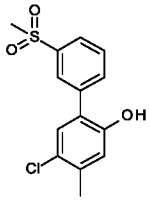
Стадія 4: 4-хлор-5-метил-2-фенілфенол

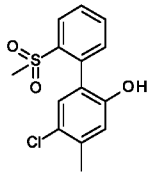
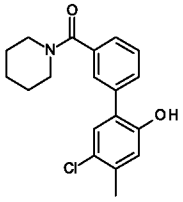
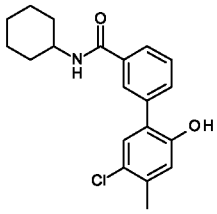
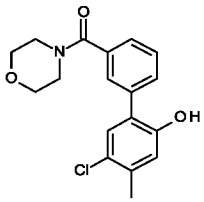
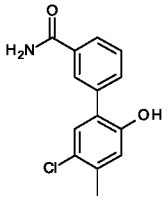


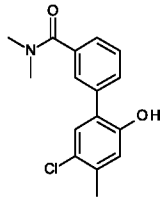
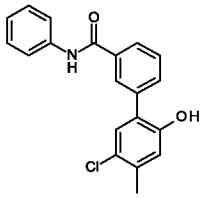
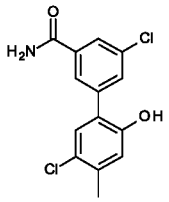
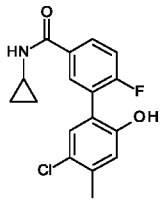
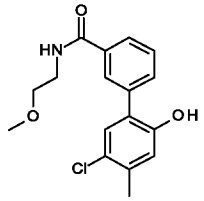
До розчину 4-хлор-2-йод-5-метилфенолу (100 мг) в DME (2 мл) додали фенілборонову кислоту (45.4 мг, CAS: 98-80-6) і 2M водний Na_2CO_3 (1 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 15 хвилин в атмосфері аргону. Ацетат Pd(II) (4.18 мг, CAS: 3375-31-3) і трифенілфосфін (9.77 мг, CAS: 603-35-0) додали. Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при 90°C. Реакційну суміш влили в 10% водний розчин $NaHCO_3$ (30 мл) і EtOAc (30 мл) і шари розділили. Водний шар екстрагували двічі за допомогою EtOAc (30 мл). Органічні шари промили сольовим розчином (30 мл), висушили над $MgSO_4$, відфільтрували і сконцентрували під вакуумом. Сполуку очистили за допомогою хроматографії на силікагелі на 20 г колонці з використанням системи PXCT (Flashmaster) з елюцією при градієнті н-гептану в EtOAc (100/0 до 70/40) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді світло-жовтого масла (0.077 г, 95%). MS (EI): m/z = 218 $[M]^+$.

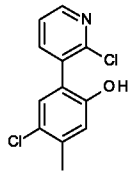
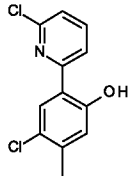
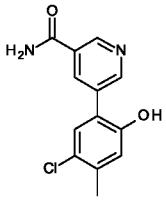
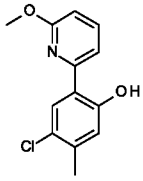
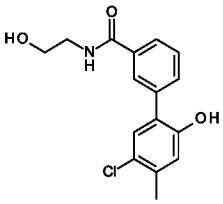
Наступні проміжні сполуки одержали за аналогією з Проміжною сполукою B1, Стадія 4, з 4-

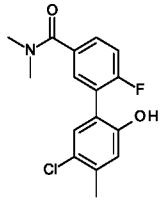
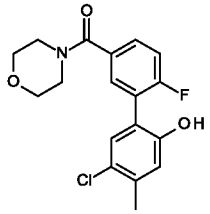
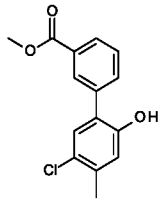
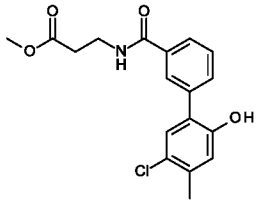
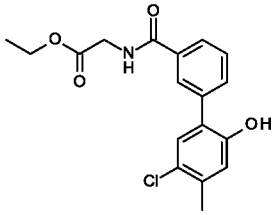
хлор-2-йод-5-метилфенолу (проміжна сполука B1, Стадія 3) і відповідної арилборонової кислоти або арилбороланового структурного елемента, як показано в наступній Таблиці:

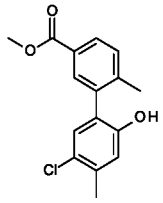
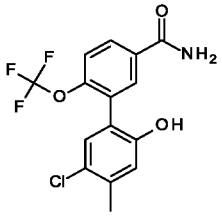
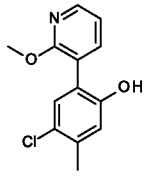
Проміжна сполука	Систематична назва	Структурний елемент/проміжна сполука	MS, m/z
B2	4-хлор-2-(2-хлорфеніл)-5-метилфенол 	2-хлорфенілборонова кислота CAS: 3900-89-8	MS (EI): 252.0 $[M]^+$
B3	4-хлор-2-(3-хлорфеніл)-5-метилфенол 	3-хлорфенілборонова кислота CAS: 63503-60-6	MS (ESI): 251.003 $[M-H]^-$
B4	4-хлор-2-(4-хлорфеніл)-5-метилфенол 	4-хлорфенілборонова кислота CAS: 1679-18-1	MS (ESI): 251.003 $[M-H]^-$
B5	3-(5-хлор-2-гідрокси-4-метилфеніл)бензонітрил 	3-ціанофенілборонова кислота CAS: 150255-96-2	MS (ESI): 242.048 $[M-H]^-$
B6	4-хлор-5-метил-2-(3-метилсульфонілфеніл) фенол 	3-(метилсульфоніл) феніл-боронова кислота CAS: 373384-18-0	MS (ESI): 295.020 $[M-H]^-$

Проміжна сполука	Систематична назва	Структурний елемент/проміжна сполука	MS, m/z
B7	4-хлор-5-метил-2-(2-метилсульфонілфеніл) фенол 	2-(метилсульфоніл) феніл-боронова кислота CAS: 330804-03-0	MS (EI): 296.0 $[M]^+$
B8	[3-(5-хлор-2-гідрокси-4-метилфеніл)феніл]-піперидин-1-ілметанон 	3-(піперидин-1-карбоніл)фенілборонова кислота CAS: 850568-34-2	MS (ESI): 330.127 $[M+H]^+$
B9	3-(5-хлор-2-гідрокси-4-метилфеніл)-N-циклогексилбензамід 	3-(циклогексилкарбамоїл)-фенілборонова кислота CAS: 850567-25-8	MS (ESI): 344.143 $[M+H]^+$
B10	[3-(5-хлор-2-гідрокси-4-метилфеніл)феніл]-морфолін-4-ілметанон 	3-(морфолін-4-карбоніл)фенілборонова кислота CAS: 723281-55-8	MS (ESI): 332.104 $[M+H]^+$
B11	3-(5-хлор-2-гідрокси-4-метилфеніл)бензамід 	3-карбамоїлфенілборонова кислота CAS: 351422-73-6	MS (ESI): 260.047 $[M-H]^-$

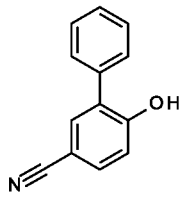
Проміжна сполука	Систематична назва	Структурний елемент/проміжна сполука	MS, m/z
B12	3-(5-хлор-2-гідрокси-4-метилфеніл)-N,N-диметилбензамід 	3-(диметилкарбамоїл)-фенілборонова кислота CAS: 373384-14-6	MS (ESI): 290.095 $[M+H]^+$
B13	3-(5-хлор-2-гідрокси-4-метилфеніл)-N-фенілбензамід 	3-(фенілкарбамоїл)-фенілборонова кислота CAS: 397843-71-9	MS (ESI): 338.09 $[M+H]^+$
B14	3-хлор-5-(5-хлор-2-гідрокси-4-метилфеніл)бензамід 	3-карбамоїл-5-хлорфенілборонова кислота CAS: 957120-53-5	MS (ESI): 294.01 $[M-H]^-$
B15	3-(5-хлор-2-гідрокси-4-метилфеніл)-N-циклопропіл-4-фторбензамід 	5-(циклопропілкарбамоїл)-2-фторфенілборонова кислота CAS: 874289-54-0	MS (ESI): 320.08 $[M+H]^+$
B17	3-(5-хлор-2-гідрокси-4-метилфеніл)-N-(2-метоксіетил)бензамід 	N-(2-метоксіетил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензамід (CAS: 1073353-64-6	MS (ESI): 320.11 $[M+H]^+$

Проміжна сполука	Систематична назва	Структурний елемент/проміжна сполука	MS, m/z
B18	4-хлор-2-(2-хлорпіридин-3-іл)-5-метилфенол 	2-хлорпіридин-3-ілборонова кислота CAS: 381248-04-0	MS (ESI): 254.01 $[M+H]^+$
B19	4-хлор-2-(6-хлорпіридин-2-іл)-5-метилфенол 	6-хлорпіридин-2-боронової кислоти пінаколовий ефір CAS: 652148-92-0	MS (ESI): 224.998 $[M+H]^+$
B20	5-(5-хлор-2-гідрокси-4-метилфеніл)піридин-3-карбоксамід 	5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)нікотинамід CAS: 1169402-51-0	MS (ESI): 263.06 $[M+H]^+$
B21	4-хлор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)-5-метилфенол 	6-метоксипіридин-2-ілборонова кислота CAS: 372963-51-4	MS (ESI): 250.06 $[M+H]^+$
B36	3-(5-хлор-2-гідрокси-4-метил-феніл)-N-(2-гідроксіетил)бензамід 	N-(2-гідроксіетил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензамід CAS: 943911-66-8	MS (ESI): 306.1 $[M+H]^+$

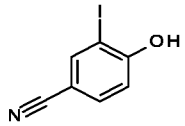
Проміжна сполука	Систематична назва	Структурний елемент/проміжна сполука	MS, m/z
B38	3-(5-хлор-2-гідрокси-4-метил-феніл)-4-фтор-N,N-диметил-бензамід 	5-(диметилкарбамоїл)-2-фторфенілборонова кислота CAS: 874289-46-0	MS (ESI): 308.1 $[M+H]^+$.
B40	[3-(5-хлор-2-гідрокси-4-метил-феніл)-4-фтор-феніл]-морфоліно-метанон 	2-фтор-5-(морфолін-4-карбоніл)фенілборонова кислота CAS: 1072951-41-7	MS (ESI): 350.1 $[M+H]^+$
B42	Метил 3-(5-хлор-2-гідрокси-4-метил-феніл)бензоат 	3-(метоксикарбоніл)-фенілборонова кислота CAS: 99769-19-4	MS (ESI): 275.2 $[M-H]^-$
B44	Метил 3-[[3-(5-хлор-2-гідрокси-4-метил-феніл)бензоїл]аміно] пропаноат 	3-(3-метокси-3-оксопропілкарбамоїл)-фенілборонова кислота CAS: 957034-72-9	MS (ESI): 348.2 $[M+H]^+$
B46	Етил 2-[[3-(5-хлор-2-гідрокси-4-метил-феніл)бензоїл]аміно]ацетат 	3-(2-етокси-2-оксоетилкарбамоїл) фенілборонова кислота CAS: 1072945-97-1	MS (ESI): 348.1 $[M+H]^+$

Проміжна сполука	Систематична назва	Структурний елемент/проміжна сполука	MS, m/z
B49	Метил 3-(5-хлор-2-гідрокси-4-метил-феніл)-4-метил-бензоат 	5-(метоксикарбоніл)-2-метилфенілборонова кислота CAS: 876189-18-3	MS (ESI): 289.2 $[M-H]^-$
B52	3-(5-хлор-2-гідрокси-4-метил-феніл)-4-(трифторметокси)бензамід 	5-карбамоїл-2-(трифторметокси)феніл-боронова кислота eMolecules #BB-4033	MS (ESI): 346.1 $[M+H]^+$
B53	4-хлор-2-(2-метокси-3-піридил)-5-метил-фенол 	2-метоксипіридин-3-ілборонова кислота CAS: 163105-90-6	MS (ESI): 250.1 $[M+H]^+$

Проміжна сполука B16:
6-гідрокси-біфеніл-3-карбонітрил



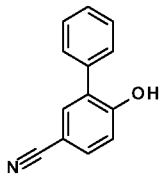
Стадія 1: 4-гідрокси-3-йод-бензонітрил



До розчину 4-гідрокси-бензонітрилу (5 г, CAS: 767-00-0) в NH_4OH (225 мл) додали розчин KI (34.14 г, CAS: 7681-11-0) і I_2 (10.65 г, CAS: 7553-56-2) в H_2O (50 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш відфільтрували і фільтрат евапорували. Залишок розчинили в ДХМ (250 мл) і промили за допомогою H_2O (2x150 мл), насиченим водним NaS_2O_3 (100 мл) і сольовим розчином (100 мл). Органічний шар висушили над безводним Na_2SO_4, відфільтрували і сконцентрували при зниженому тиску з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (8.44 г, 82%), яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

LC-MS: (ESI): m/z = 244.0 $[M-H]^-$.

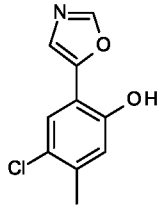
Стадія 2: 6-гідрокси-біфеніл-3-карбонітрил



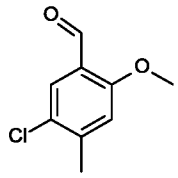
Сполуку, зазначену в заголовку, одержали за аналогією з Проміжною сполукою B1, Стадія 4, з 4-гідрокси-3-йод-бензонітрилу і фенілборонової кислоти (CAS: 98-80-6) у вигляді безбарвного осаду (0.580 г, 73%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 5.72 (1H, s), 7.03-7.07 (1H, d, J = 4), 7.40-7.42 (2H, d, J = 8), 7.44-7.56 (5H, m).

Проміжна сполука B26:

4-хлор-5-метил-2-оксазол-5-іл-фенол

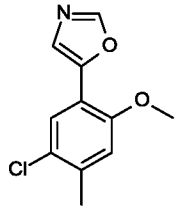


Стадія 1: 5-хлор-2-метокси-4-метил-бензальдегід



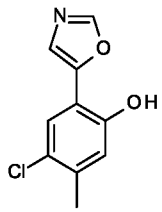
До розчину 1-хлор-5-йод-4-метокси-2-метилбензолу (1.0 г, проміжна сполука B1, Стадія 2) в безводному ТГФ (25 мл) додали n-BuLi (1.7 мл, 2.5M розчин в гексані) по краплях при -78 °C в атмосфері азоту і реакційну суміш перемішували при -78 °C протягом 2 годин. Потім, ДМФ (0.329 мл), розчинений в безводному ТГФ (2 мл), додали по краплях в реакційну суміш при -78 °C, і розчин перемішували при -78°C протягом 2 годин. Реакційну суміш погасили насиченим водним розчином NH_4Cl і екстрагували за допомогою EtOAc (2x50 мл). Об'єднані органічні шари промили сольовим розчином (50 мл), висушили над Na_2SO_4, відфільтрували і евапорували при зниженому тиску з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді жовтого осаду (0.685 г, 76%). Rf = 0.6 (10% EtOAc/гексан).

Стадія 2: 5-(5-хлор-2-метокси-4-метил-феніл)-оксазол



До перемішаного розчину 5-хлор-2-метокси-4-метил-бензальдегіду (500 мг) в MeOH (20 мл) додали тозилметилізоціанід (582 мг, CAS: 36635-61-7), з подальшим K_2CO_3 (561 мг), і одержану суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом 3 годин. Потім MeOH евапорували і залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії через силікагель (5-10% EtOAc/гексан) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді сіро-білого осаду (294 мг, 49%). MS (ESI): m/z = 224.0 $[M+H]^+$.

Стадія 3: 4-хлор-5-метил-2-оксазол-5-іл-фенол

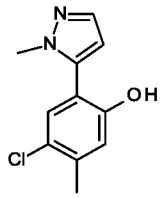


Сполуку, зазначену в заголовку, одержали за аналогією з Проміжною сполукою B1, Стадія 3, з 5-(5-хлор-2-метокси-4-метил-феніл)-оксазолу (292 мг) у вигляді коричневого осаду (0.266 г,

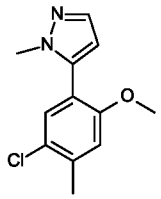
97%). MS (ESI): m/z = 210.2 $[M+H]^+$.

Проміжна сполука B30:

4-хлор-5-метил-2-(2-метил-2H-піразол-3-іл)-фенол

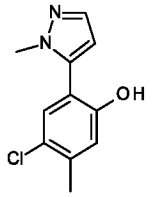


Стадія 1: 5-(5-хлор-2-метокси-4-метил-феніл)-1-метил-1H-піразол



До суміші 1-хлор-5-йод-4-метокси-2-метил-бензолу (500 мг, проміжна сполука B1, Стадія 2), 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-1H-піразолу (442 мг, CAS: 847818-74-0) і K_2CO_3 (733 мг) в діоксані (12 мл) і воді (4 мл) додали $PdCl_2(PPh_3)_2$-CH_2Cl_2 (25 мг) і реакційну суміш нагрівали до 110°C протягом 16 г. Реакційну суміш розбавили етилацетатом (50 мл), відфільтрували через целіт і фільтрат евапорували. Одержаний залишок очистили шляхом колонкової хроматографії через силікагель (0-20% EtOAc/гексан) з одержанням 5-(5-хлор-2-метокси-4-метил-феніл)-1-метил-1H-піразолу (365 мг, 87%) у вигляді коричневого в'язкого осаду. MS (ESI): m/z = 236.7 $[M+H]^+$.

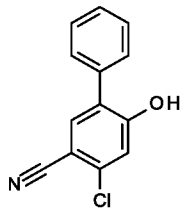
Стадія 2: 4-хлор-5-метил-2-(2-метил-2H-піразол-3-іл)-фенол



До розчину 5-(5-хлор-2-метокси-4-метил-феніл)-1-метил-1H-піразолу (355 мгв ДХМ (20 мл) при 0°C додали BBr_3 (1M розчин в ДХМ, 3 мл) і реакційну суміш перемішували при 25°C протягом 3 г. Потім всі летючі компоненти видалили під вакуумом і залишений залишок розчинили в ДХМ (50 мл) і промили 10% водним розчином $NaHCO_3$ і сольовим розчином. Органічний шар висушили над Na_2SO_4 і сконцентрували. Одержаний неочищений матеріал очистили шляхом колонкової хроматографії через силікагель (0-30% EtOAc/гексан) з одержанням 4-хлор-5-метил-2-(2-метил-2H-піразол-3-іл)-фенолу (138 мг, 41%) у вигляді жовтого осаду. MS (ESI): m/z = 223 $[M+H]^+$.

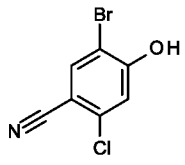
Проміжна сполука B31:

4-хлор-6-гідрокси-біфеніл-3-карбонітрил



Спосіб A:

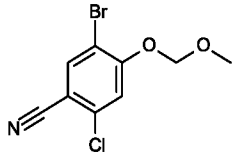
Стадія 1: 5-бромо-2-хлор-4-гідрокси-бензонітрил



До розчину 2-хлор-4-гідрокси-бензонітрилу (4.0 г, CAS: 3336-16-1) в безводному ацетонітрилі (80 мл) додали TfOH (2.53 мл) по краплях при -30°C і реакційну суміш

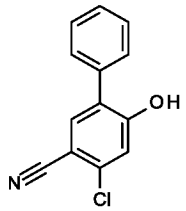
перемішували при -30°C протягом 10 хв. Потім NBS (6.49 г) додали і суміш перемішували при -30°C протягом 5 хв. Реакційної суміші дали нагрітися до 25°C і перемішували при 25°C протягом 16 г. Реакційну суміш погасили насиченим водним розчином бісульфіту натрію і екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, висушили над Na_2SO_4і відфільтрували. Фільтрат евапорували при зниженому тиску і одержаний залишок очистили шляхом колонкової хроматографії через силікагель (2-6% EtOAc/гексан) з одержанням 5-бромо-2-хлор-4-гідрокси-бензонітрилу (1.2 г, 20%) у вигляді сіро-білого осаду. MS (ESI): m/z = 231.6 $[M+H]^+$.

Стадія 2: 5-бромо-2-хлор-4-метоксиметокси-бензонітрил



До суспензії NaH (62 мг, 60% в мінеральному маслі) в безводному ТГФ (10 мл) при 0°C додали розчин 5-бромо-2-хлор-4-гідрокси-бензонітрилу (300 мг) в безводному ТГФ (5 мл) і реакційну суміш перемішували при 25°C протягом 30 хв. Потім MOM-Cl (0.147 мл) додали по краплях і реакційну суміш перемішували при 25°C протягом 3 г. Реакційну суміш погасили водою і екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, висушили над Na_2SO_4 і евапорували при зниженому тиску. Одержаний неочищений матеріал очистили шляхом колонкової хроматографії через силікагель (0-3% EtOAc/гексан) з одержанням 5-бромо-2-хлор-4-метоксиметокси-бензонітрилу (315 мг, 88%) у вигляді сіро-білого осаду. ^{1}H-NMR (δ, $CDCl_3$): 3.51 (s, 3H), 5.30 (s, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.81 (s, 1H).

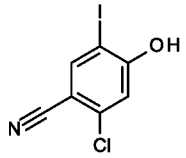
Стадія 3: 4-хлор-6-гідрокси-біфеніл-3-карбонітрил



До суміші 5-бромо-2-хлор-4-метоксиметокси-бензонітрилу (100 мг) і фенілборонової кислоти (132.3 мг, CAS: 98-80-6) в безводному ДМФ (50 мл) в закритій пробірці додали K_2CO_3 (149.7 мг) при 25°C і реакційну суміш продули аргоном протягом 10 хв. Потім $Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2 комплекс (8.85 мг) додали і суміш знову продули аргоном протягом 10 хв і потім нагрівали до 120°C протягом 16 г. Реакційну суміш охолодили до 25°C і відфільтрували. Фільтрат евапорували при зниженому тиску і одержаний залишок очистили шляхом колонкової хроматографії через силікагель (5-7% EtOAc/гексан) з одержанням 4-хлор-6-гідрокси-біфеніл-3-карбонітрилу (43 мг, 44%) у вигляді сіро-білого осаду. ^{1}H-NMR (δ, $CDCl_3$): 5.91 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.39 (dd, 2H), 7.44-7.56 (m, 4H).

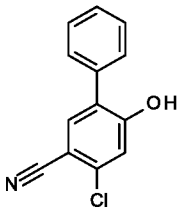
Спосіб B:

Стадія 1: 5-йод-2-хлор-4-гідрокси-бензонітрил



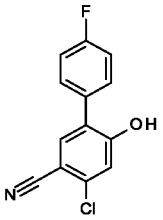
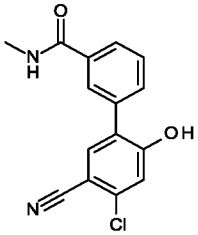
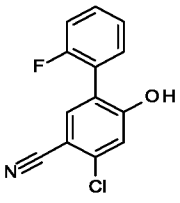
До розчину 2-хлор-4-гідроксибензонітрилу (1.18 г, CAS: 3336-16-1) в оцтовій кислоті (10 мл) і ДХМ (10 мл) додали концентровану сірчану кислоту (100 мкл) і потім N-йодсукцинімід (1.66 г) за одну порцію при кімнатній температурі в атмосфері аргону. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш потім влили в воду з льодом і екстрагували два рази етилацетатом. Органічні шари промили один раз сольовим розчином, висушили над Na_2SO_4, відфільтрували і евапорували. Неочищену речовину абсорбували на силікагелі потім очистили за допомогою флеш-хроматографії (ISCO, 100 г силікагелевий картридж, градієнт від 0% до 20% EtOAc в гептані). Фракції, що містять необхідний продукт разом з деякою кількістю ди-йодованих побічних продуктів об'єднали, евапорували і висушили в глибокому вакуумі. Залишок (1.42 г) додатково очистили за допомогою препаративної ВЕРХ (Колонка: Gemini NX 3u 50x4.6 мм; Елюент: 2% мурашина кислота, 98% CH_3CN) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (770 мг), у вигляді сіро-білого осаду. MS (ESI-): m/z = 278.0 $[M-H]^-$.

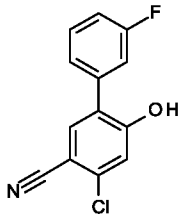
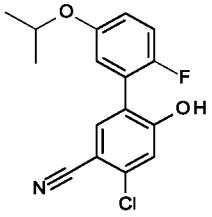
Стадія 2: 4-хлор-6-гідрокси-біфеніл-3-карбонітрил



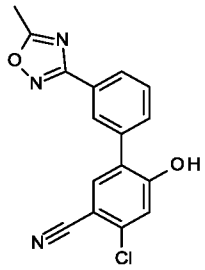
2-хлор-4-гідрокси-5-йодобензонітрил (350 мг), фенілборонову кислоту (160 мг) і карбонат натрію (398 мг) об'єднали з ДМФ (13.0 мл) і водою (2.0 мл) при кімнатній температурі в атмосфері аргону. Потім [1,1`-біс(дифенілфосфіно) фероцен]дихлорпаладієвий комплекс (II) з ДХМ (133 мг) додали до оранжевої суспензії. Реакційну суміш три рази евакуювали і продули аргоном і потім нагрівали до 80°C протягом 3.5 годин. Суміш охолодили до кімнатної температури, влили в воду з льодом і потім підкислили за допомогою насиченого розчину NH_4Cl. Водний шар екстрагували двічі за допомогою етилацетату. Органічні шари промили сольовим розчином, висушили над Na_2SO_4, відфільтрували і евакуювали. Неочищену речовину очистили за допомогою флеш-хроматографії (ISCO, силікагель, 40 г картридж, 100% CH_2Cl_2 і потім CH_2Cl_2/CH_3CN=96/4). Необхідні фракції об'єднали і евакуювали з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (150 мг), у вигляді сіро-білого осаду. MS (ESI^-): m/z = 228.1 $[M-H]^-$. NMR відповідає матеріалу, описаному вище з способу А.

Наступні проміжні сполуки одержали за аналогією з Проміжною сполукою В31, або способом А з 5-бромо-2-хлор-4-гідрокси-бензонітрилу (проміжна сполука В31, Стадія 1), або способом В з 5-йод-2-хлор-4-гідрокси-бензонітрил, і бороновокислотних попередників, як показано в таблиці нижче:

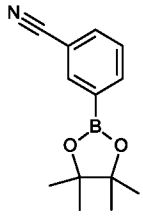
Проміжна сполука	Систематична назва	Структурний елемент/проміжна сполука	MS, m/z
B32	4-хлор-4'-фтор-6-гідрокси-біфеніл-3-карбонітрил 	4-фторфенілборонова кислота CAS: 1765-93-1 Спосіб А	MS (ESI): 245.6 $[M+H]^+$
B33	4'-хлор-5'-ціано-2'-гідрокси-біфеніл-3-карбонової кислоти метиламід 	3-(N-метиламінокарбоніл) фенілборонова кислота CAS: 832695-88-2 Спосіб А	MS (ESI): 287.1 $[M+H]^+$
B84	2-хлор-5-(2-фторфеніл)-4-гідроксибензонітрил 	2-фторфенілборонова кислота CAS: 1993-03-9 Спосіб В	MS(ESI): 248.1 $[M+H]^+$

Проміжна сполука	Систематична назва	Структурний елемент/проміжна сполука	MS, m/z
B85	2-хлор-5-(3-фторфеніл)-4-гідроксибензонітрил 	3-фторфенілборонова кислота CAS: 768-35-4 Спосіб B	MS(ESI): 246.1 $[M-H]^-$
B89	2-хлор-5-(2-фтор-5-пропан-2-ілоксифеніл)-4-гідроксибензонітрил 	(2-фтор-5-пропан-2-ілоксифеніл)боронова кислота CAS: 849062-30-2 Спосіб B	MS(ESI): 304.2 $[M-H]^-$

Проміжна сполука B35:
4-хлор-6-гідрокси-3'-(5-метил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-біфеніл-3-карбонітрил

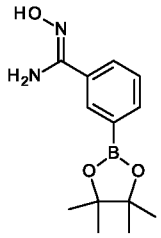


Стадія 1: 3-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-бензонітрил



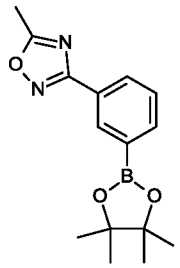
До розчину 3-ціанофенілборонової кислоти (2.5 г, CAS: 150255-96-2) в безводному ТГФ (150 мл) в атмосфері азоту додали пінакол (2.95 г) і Na_2SO_4 (10 г) при 25°C. Реакційну суміш перемішували протягом 12 г при 25°C в атмосфері азоту. Потім Na_2SO_4 відфільтрували і всі летючі компоненти евапорували. Залишок розділили між етилацетатом і водою. Органічний шар потім відділили, висушили над Na_2SO_4 і сконцентрували з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (4.72 г), у вигляді сіро-білого осаду, який відразу використовували на наступній реакційній стадії без додаткової характеризації.

Стадія 2: N-гідрокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-бензамідин



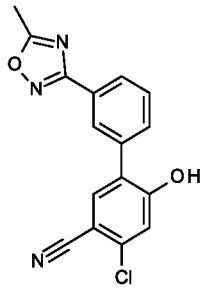
До розчину -(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-бензонітрилу (4.65 г) в етанолі (150 мл) додали DIPEA (7.15 мл) і гідроксиламіну гідрохлорид (3.53 г) при 25°C. Реакційну суміш потім кип'ятили протягом 3 г. Всі летючі компоненти евапорували під вакуумом і залишок розділили між етилацетатом і водою. Органічний шар розділили, висушили над Na_2SO_4 і сконцентрували з одержанням N-гідрокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-бензамідину разом з деякою кількістю домішок (5.7 г) у вигляді сіро-білого в'язкого осаду. MS (ESI): m/z = 262.8 $[M+H]^+$.

Стадія 3: 5-метил-3-[3-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-феніл]-[1,2,4]оксадіазол



Розчин N-гідрокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-бензамідину (5.7 г) в оцтовому ангідриді (100 мл) кип'ятили із зворотним холодильником протягом 3 г. Оцтовий ангідрид евапорували і залишок розділили між водою і етилацетатом. Шар етилацетату відділили, промили водним розчином $NaHCO_3$, водою і сольовим розчином і висушили над Na_2SO_4 і сконцентрували. Неочищений продукт очистили шляхом колонкової хроматографії через силікагель (0-5% EtOAc/гексан) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (3.5 г) у вигляді сіро-білого осаду. MS (ESI): m/z = 287.0 $[M+H]^+$.

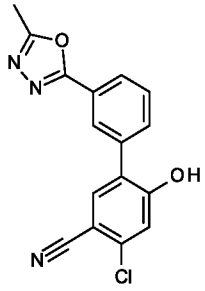
Стадія 4: 4-хлор-6-гідрокси-3'-(5-метил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-біфеніл-3-карбонітрил



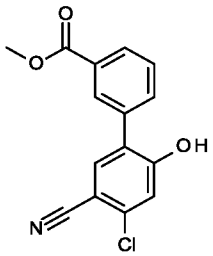
Сполуку, зазначену в заголовку, одержали за аналогією з Проміжною сполукою B31, Стадія 3, з 5-бромо-2-хлор-4-метоксиметокси-бензонітрилу (проміжна сполука B32, Стадія 2) (300 мг) і 5-метил-3-[3-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-феніл]-[1,2,4]оксадіазолу (932 мг) і одержали у вигляді сіро-білого осаду (190 мг, 56%). MS (ESI): m/z = 310.2 $[M-H]^-$.

Проміжна сполука B37:

4-хлор-6-гідрокси-3'-(5-метил-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-біфеніл-3-карбонітрил

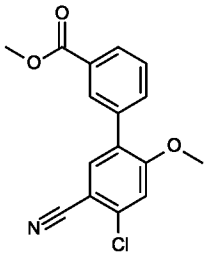


Стадія 1: 4'-хлор-5'-ціано-2'-гідрокси-біфеніл-3-карбонової кислоти метиловий ефір



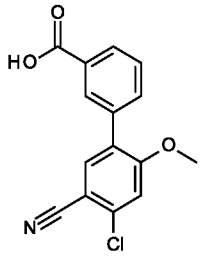
Сполуку, зазначену в заголовку, одержали за аналогією з Проміжною сполукою B31, Стадія 3, з 5-бромо-2-хлор-4-метоксиметокси-бензонітрилу (проміжна сполука B31, Стадія 2) (1.0 г) і 3-метоксикарбонілфенілборонової кислоти (973 мг, CAS: 99769-19-4) і одержали у вигляді сіро-білого осаду (430 мг, 41%). MS (ESI): m/z = 286 $[M-H]^-$.

Стадія 2: 4'-хлор-5'-ціано-2'-метокси-біфеніл-3-карбонової кислоти метиловий ефір



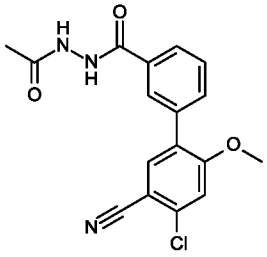
До розчину 4'-хлор-5'-ціано-2'-гідрокси-біфеніл-3-карбонової кислоти метилового ефіру (650 мг) в безводному ДМФ (30 мл) додали Cs_2CO_3 (1.10 г) і метилйодид (0.169 мл) при 25°C. Реакційну суміш перемішували при 25°C протягом 16 г і потім відфільтрували. Фільтрат евапорували при зниженому тиску і залишений залишок очистили шляхом колонкової хроматографії через силікагель (10-15% EtOAc/гексан) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (490 мг, 71%) у вигляді сіро-білого осаду, який використовували без додаткової характеризації.

Стадія 3: 4'-хлор-5'-ціано-2'-метокси-біфеніл-3-карбонова кислота



До розчину 4'-хлор-5'-ціано-2'-метокси-біфеніл-3-карбонової кислоти метилового ефіру (490 мг) в суміші ТГФ і води (45 мл) додали $LiOH-H_2O$ (136.6 мг) при 25°C і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 г. Реакційну суміш потім розбавили EtOAc (20 мл) і шари розділили. Водний шар підкислили шляхом додавання 6 н HCl і екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані екстракти промили сольовим розчином, висушили над Na_2SO_4 і сконцентрували з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (410 мг, 88%), у вигляді сіро-білого осаду. MS (ESI): m/z = 286.1 $[M-H]^-$.

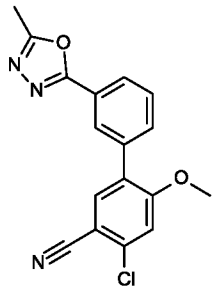
Стадія 4: 4'-хлор-5'-ціано-2'-метокси-біфеніл-3-карбонової кислоти N'-ацетил-гідразид



До розчину 4'-хлор-5'-ціано-2'-метокси-біфеніл-3-карбонової кислоти (410 мг) в безводному ДМФ (30 мл) додали HBTU (812.1 мг) і DIPEA (0.76 мл) при 25°C. Реакційну суміш перемішували протягом 10 хв і потім гідразид оцтової кислоти (211.42 мг) додали і перемішування продовжили протягом 16 г. Розчинник евапорували і до залишеного залишку додали EtOAc і воду.

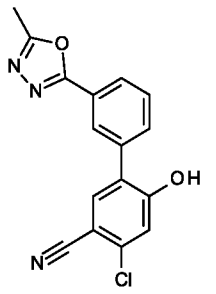
Органічний шар розділили, висушили над Na_2SO_4 і сконцентрували. Залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії через силікагель (2-3% MeOH/ДХМ) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (470мг, 96%) у вигляді сіро-білого осаду. MS (ESI): m/z = 344.2 $[M+H]^+$.

Стадія 5: 4-хлор-6-метокси-3'-(5-метил-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-біфеніл-3-карбонітрил



Розчин 4'-хлор-5'-ціано-2'-метокси-біфеніл-3-карбонової кислоти N'-ацетил-гідразиду (400 мг) в $POCl_3$(10 мл) нагріли до 110°C протягом 6 г. Реакційну суміш потім охолодили до 25°C і всі летючі компоненти видалили при зниженому тиску. До залишеного залишку додали насичений розчин $NaHCO_3$ (15 мл) і суміш екстрагували EtOAc. Об'єднані екстракти висушили над Na_2SO_4 і сконцентрували. Залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії через силікагель (10-15% EtOAc/гексан) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (130 мг, 34%), у вигляді сіро-білого осаду. MS (ESI): m/z = 326.2 $[M+H]^+$.

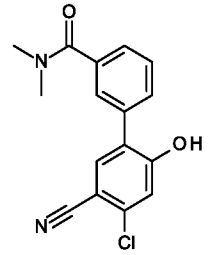
Стадія 6: 4-хлор-6-гідрокси-3'-(5-метил-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-біфеніл-3-карбонітрил



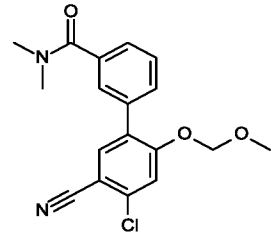
До розчину 4-хлор-6-метокси-3'-(5-метил-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-біфеніл-3-карбонітрилу (110 мг) в безводному ДХМ (10 мл) додали BBr_3 (0.4 мл) при 0°C. Реакційну суміш перемішували при 25°C протягом 28 г. Знову додали BBr_3 (0.5 мл) і реакційну суміш перемішували протягом додаткових 16 г. Всі летючі компоненти видалили при зниженому тиску і залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії через силікагель (30-45% EtOAc/гексан) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (80 мг, 76%), у вигляді сіро-білого осаду. MS (ESI): m/z = 310.2 $[M-H]^-$.

Проміжна сполука B39:

3-(4-хлор-5-ціано-2-гідрокси-феніл)-N,N-диметил-бензамід

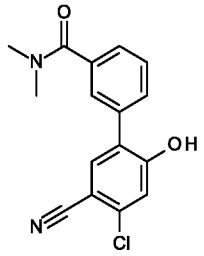


Стадія 1: 3-[4-хлор-5-ціано-2-(метоксиметокси)феніл]-N,N-диметил-бензамід



Сполуку, зазначену в заголовку, одержали за аналогією з Проміжною сполукою B31, Стадія 3, з 5-бромо-2-хлор-4-метоксиметокси-бензонітрилу (проміжна сполука B31, Стадія 2) (48.9 мг) і 3-(диметилкарбамоїл)фенілборонової кислоти (40.9 мг, CAS: 373384-14-6) і одержали у вигляді світло-жовтої смоли (43 мг, 71%). MS (ESI): m/z = 698.3 $[2M+H]^+$.

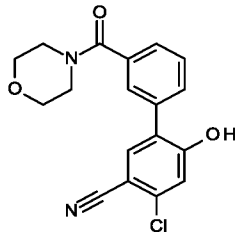
Стадія 2: 3-(4-хлор-5-ціано-2-гідрокси-феніл)-N,N-диметил-бензамід



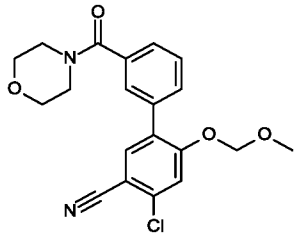
До розчину 3-[4-хлор-5-ціано-2-(метоксиметокси)феніл]-N,N-диметил-бензаміду (40.0 мг) в діоксані (1 мл) додали по краплях 4 н HCl в діоксані (150 мкл) при 0°C. Реакційну суміш потім перемішували при кімнатній температурі протягом 4 г. Додатково 4 н HCl в діоксані (100 мкл) додали, і одержану суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш сконцентрували насухо і потім спільно евапорували з ДХМ три рази. Одержаний сіро-білий осад (34 мг, 97%) використовували на наступній реакційній стадії без додаткового очищення. MS (ESI): m/z = 301.1 $[M+H]^+$.

Проміжна сполука B41:

2-хлор-4-гідрокси-5-[3-(морфолін-4-карбоніл)феніл]бензонітрил

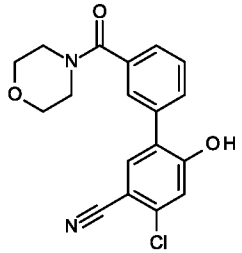


Стадія 1: 2-хлор-4-(метоксиметокси)-5-[3-(морфолін-4-карбоніл)феніл]бензонітрил



Сполуку, зазначену в заголовку, одержали за аналогією з Проміжною сполукою B31, Стадія 3, з 5-бромо-2-хлор-4-метоксиметокси-бензонітрилу (проміжна сполука B31, Стадія 2) (50.0 мг) і 3-(морфолін-4-карбоніл)фенілборонової кислоти (51.0 мг, CAS: 723281-55-8) і одержали у вигляді білого осаду (53 мг, 76%). MS (ESI): m/z = 387.2 $[M+H]^+$.

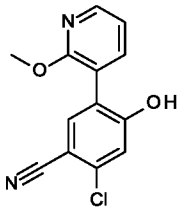
Стадія 2: 2-хлор-4-гідрокси-5-[3-(морфолін-4-карбоніл)феніл]бензонітрил



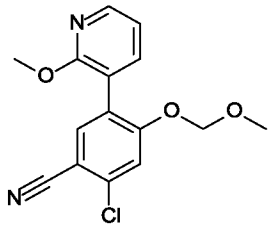
Сполуку, зазначену в заголовку, одержали за аналогією з Проміжною сполукою B39, Стадія 2, з 2-хлор-4-(метоксиметокси)-5-[3-(морфолін-4-карбоніл)феніл]бензонітрилу (49.9 мг) і одержали у вигляді сіро-білого осаду (44 мг, 99%). MS (ESI): m/z = 343.1 $[M+H]^+$.

Проміжна сполука B54:

2-хлор-4-гідрокси-5-(2-метокси-3-піридил)бензонітрил

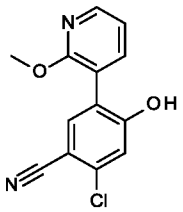


Стадія 1: 2-хлор-4-(метоксиметокси)-5-(2-метокси-3-піридил)бензонітрил



Сполуку, зазначену в заголовку, одержали за аналогією з Проміжною сполукою B31, Стадія 3, з 5-бромо-2-хлор-4-метоксиметокси-бензонітрилу (проміжна сполука B31, Стадія 2) (50.0 мг) і 2-метоксипіридин-3-ілборонової кислоти (33.2 мг, eMolecules #BB-4033) і одержали у вигляді білого осаду (43 мг, 78%). MS (ESI): m/z = 305.1 $[M+H]^+$.

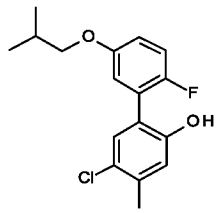
Стадія 2: 2-хлор-4-гідрокси-5-(2-метокси-3-піридил)бензонітрил



Сполуку, зазначену в заголовку, одержали за аналогією з Проміжною сполукою B39, Стадія 2, з 2-хлор-4-(метоксиметокси)-5-(2-метокси-3-піридил)бензонітрилу (41.1 мг) і одержали у вигляді сіро-білого осаду (35.2 мг, 100%). MS (ESI): m/z = 261.1 $[M+H]^+$.

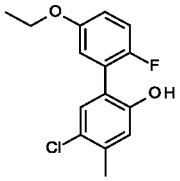
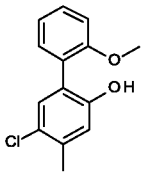
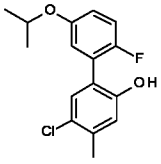
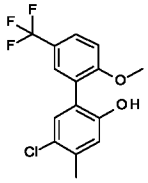
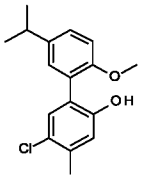
Проміжна сполука B58

4-хлор-2-[2-фтор-5-(2-метилпропокси)феніл]-5-метилфенол



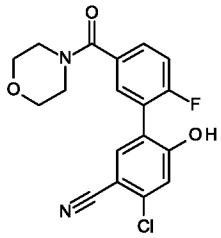
4-хлор-2-йод-5-метилфенол (проміжна сполука B1, Стадія 3, (80 мг), (2-фтор-5-ізобутоксифеніл)боронову кислоту (75.8 мг, CAS: 1217500-65-6) і карбонат натрію (94.7 мг) об'єднали з ДМФ (5.0 мл) і водою (0.85 мл) при кімнатній температурі в атмосфері аргону. Потім [1,1`-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладієвий (II) комплекс з дихлорметаном (31.6 мг, CAS: 95464-05-4) додали в оранжеву суспензію. Реакційну суміш нагрівали до 80°C протягом 3 годин і потім охолодили і зберігали при кімнатній температурі протягом 64 годин. Реакційну суміш влили в воду з льодом і підкислили насиченим розчином NH_4Cl. Водний шар екстрагували двічі за допомогою етилацетату. Органічні шари промили один раз сольовим розчином, висушили над Na_2SO_4, відфільтрували і евапорували насухо. Неочищену речовину очистили за допомогою флеш-хроматографії (0% до 50% етилацетат в гептані) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді світло-жовтої рідини (62 мг, 65%). MS (ESI): m/z = 307.3 $[M-H]^-$.

Наступні проміжні сполуки одержали за аналогією з Проміжною сполукою B58 з 4-хлор-2-йод-5-метилфенолу (проміжна сполука B1, Стадія 3) і відповідних структурних елементів, зазначених в таблиці далі:

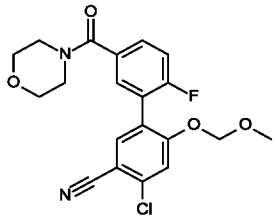
Проміжна сполука	Систематична назва	Структурний елемент/проміжна сполука	MS, m/z
B55	4-хлор-2-(5-етокси-2-фторфеніл)-5-метилфенол 	5-етокси-2-фторфенілборонова кислота CAS: 900174-60-9	MS (ESI): 279.2 $[M-H]^-$
B56	4-хлор-2-(2-метоксифеніл)-5-метилфенол 	(2-метоксифеніл)боронова кислота CAS: 5720-06-9	MS (ESI): 249.2 $[M+H]^+$
B57	4-хлор-2-(2-фтор-5-пропан-2-ілоксифеніл)-5-метилфенол 	(2-фтор-5-ізопропоксифеніл) боронова кислота CAS: 849062-30-2	MS (ESI): 293.2 $[M-H]^-$
B59	4-хлор-2-[2-метокси-5-(трифторметил)феніл]-5-метилфенол 	(2-метокси-5-(трифторметил)феніл) боронова кислота CAS: 240139-82-6)	MS (ESI): 315.2 $[M-H]^-$
B60	4-хлор-2-(2-метокси-5-пропан-2-ілфеніл)-5-метилфенол 	(5-ізопропіл-2-метоксифеніл)боронова кислота CAS: 216393-63-4)	MS (ESI): 289.3 $[M-H]^-$

Проміжна сполука B61

2-хлор-5-[2-фтор-5-(морфолін-4-карбоніл)феніл]-4-гідроксибензонітрил

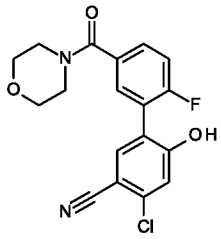


Стадія 1: 2-хлор-5-[2-фтор-5-(морфолін-4-карбоніл)феніл]-4-(метоксиметокси)бензонітрил



Сполуку, зазначену в заголовку, одержали за аналогією з Проміжною сполукою B58 з 5-бромо-2-хлор-4-метоксиметокси-бензонітрилу (проміжна сполука B32, Стадія 2) (100 мг) і (2-фтор-5-(морфолін-4-карбоніл)феніл)боронової кислоти (110 мг, CAS: 1072951-41-7) і одержали у вигляді світло-жовтої піни (24 мг, 15%). MS (ESI): m/z = 405.2 $[M+H]^+$.

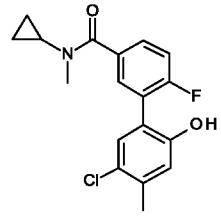
Стадія 2: 2-хлор-5-[2-фтор-5-(морфолін-4-карбоніл)феніл]-4-гідроксибензонітрил



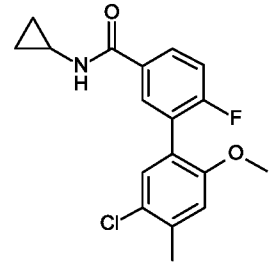
Сполуку, зазначену в заголовку, одержали за аналогією з Проміжною сполукою B39, Стадія 2 з 2-хлор-5-[2-фтор-5-(морфолін-4-карбоніл)феніл]-4-(метоксиметокси)бензонітрилу (29 мг) і одержали у вигляді сіро-білого осаду (14 мг, 54%). MS (ESI): m/z = 361.1 $[M+H]^+$.

Проміжна сполука B63

3-(5-хлор-2-гідрокси-4-метилфеніл)-N-циклопропіл-4-фтор-N-метилбензамід

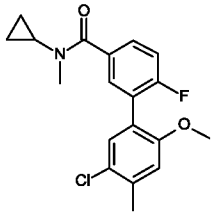


Стадія 1:3-(5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)-N-циклопропіл-4-фторбензамід



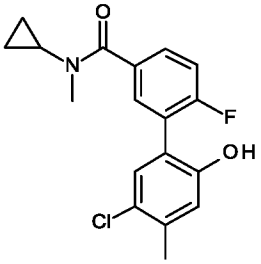
Сполуку, зазначену в заголовку, одержали за аналогією з Проміжною сполукою B58, з 1-хлор-5-йод-4-метокси-2-метилбензолу (проміжна сполука B1, Стадія 2) (265 мг) і (5-(циклопропілкарбамоїл)-2-фторфеніл)боронової кислоти (251 мг, CAS: 874289-54-0) і одержали у вигляді жовтого осаду (163 мг, 52%). MS (ESI): m/z = 334.1 $[M+H]^+$.

Стадія 2: 3-(5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)-N-циклопропіл-4-фтор-N-метилбензамід



Гідрид натрію, 60% дисперсію в мінеральному маслі (37.9 мг) додали в розчин 3-(5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)-N-циклопропіл-4-фторбензаміду (158 мг) в ДМФ (4.0 мл) при кімнатній температурі в атмосфері аргону. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 45 хвилин. Потім йодометан (87.3 мг) додали по краплях протягом періоду в 2 хвилини і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Реакційну суміш потім влили в воду з льодом. Водний шар екстрагували двічі за допомогою етилацетату. Органічні шари промили один раз сольовим розчином, висушили над Na_2SO_4, відфільтрували і евапорували насухо. Неочищену речовину очистили за допомогою флеш-хроматографії (0% до 50% етилацетат в гептані) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді білої піни (154 мг, 93%). MS (ESI): m/z = 348.2 $[M+H]^+$.

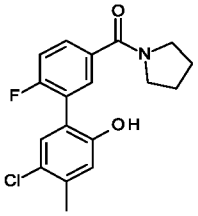
Стадія 3: 3-(5-хлор-2-гідрокси-4-метилфеніл)-N-циклопропіл-4-фтор-N-метилбензамід



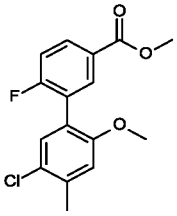
Сполуку, зазначену в заголовку, одержали за аналогією з Проміжною сполукою B1, Стадія 3, з 3-(5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)-N-циклопропіл-4-фтор-N-метилбензаміду (151 мг) і одержали у вигляді сіро-білої піни (157 мг, 98%). MS (ESI): m/z = 334.1 $[M+H]^+$.

Проміжна сполука B62

[3-(5-хлор-2-гідрокси-4-метилфеніл)-4-фторфеніл]-піролідин-1-ілметанон



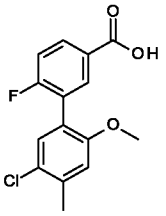
Стадія 1: Метил 3-(5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)-4-фторбензоат



Метил 3-бромо-4-фторбензоат (3.75 г) розчинили в циклопентилметиловому ефірі (70 мл) при кімнатній температурі в атмосфері аргону. Потім ацетат калію (6.32 г), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолан) (5.72 г) і [1,1`-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладієвий (II) комплекс з дихлорметаном (526 мг CAS: 95464-05-4) додали в суміш. Реакційну суміш нагрівали до 95°C протягом 4 годин і потім охолодили до кімнатної температури протягом додаткової години. До суміші додали розчин карбонату натрію (15%, 26.2 мл), 1-хлор-5-йод-4-метокси-2-метилбензол (проміжна сполука B1, Стадія 2) (6.06 г) і [1,1`-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладієвий (II) комплекс з ДХМ (526 мг, CAS: 95464-05-4). Суміш нагрівали знову до 85°C протягом 18 годин. Потім реакційну суміш охолодили до КТ і влили в воду з льодом. Водний шар екстрагували двічі за допомогою циклопентилметилового ефіру. Органічні шари промили один раз сольовим розчином, висушили над Na_2SO_4, відфільтрували і евапорували насухо. Неочищену речовину очистили за

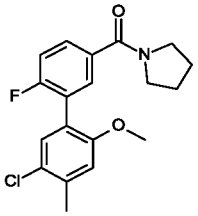
допомогою флеш-хроматографії (0% до 50% етилацетат в гептані) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді світло-жовтого осаду (4.46 г, 67%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 2.43 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.91 (3H, s), 6.85 (1H, s), 7.14-7.18 (1H, t), 7.24 (1H, s), 8.0-8.07 (2H, m).

Стадія 2: 3-(5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)-4-фторбензойна кислота



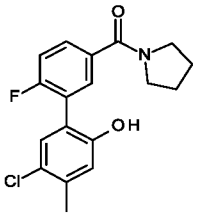
1M розчин LiOH (2.51 мл) додали в розчин метил 3-(5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)-4-фторбензоату (310 мг) в ТГФ (6.0 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш влили в воду з льодом і підкислили розчином HCl 1M до pH=1. Водний шар екстрагували двічі за допомогою етилацетату. Органічні шари промили один раз сольовим розчином, висушили над Na_2SO_4, відфільтрували і евапорували насухо з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді білого осаду (309 мг, 99%). MS (ESI): m/z = 293.2 $[M-H]^-$.

Стадія 3: [3-(5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)-4-фторфеніл]-піролідин-1-ілметанон



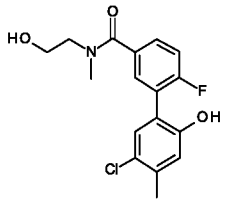
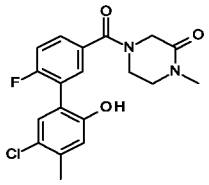
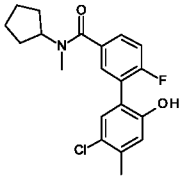
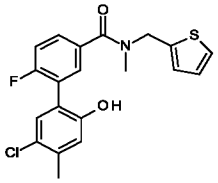
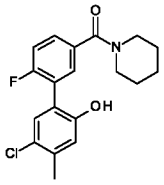
3-(5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)-4-фторбензойну кислоту (100 мг), піролідин (36.2 мг, CAS: 123-75-1) і 4-метилморфолін (51.5 мг розчинили в ДМФ (4.0 мл) при кімнатній температурі в атмосфері аргону. 1-(3-Диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіїміду гідрохлорид (97.6 мг) і 1-гідроксибензотриазолу гідрат (68.8 мг) додали в світло-жовтий розчин. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2.5 годин. Реакційну суміш влили потім в воду з льодом і підлуговували розчином 2M Na_2CO_3. Водний шар екстрагували двічі за допомогою етилацетату. Органічні шари промили один раз 1M розчином HCl і один раз сольовим розчином, висушили над Na_2SO_4, відфільтрували і евапорували насухо. Неочищену речовину очистили за допомогою флеш-хроматографії (0% до 70% етилацетат в гептані) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді білого осаду (78 мг, 65%). MS (ESI): m/z = 348.1 $[M+H]^+$.

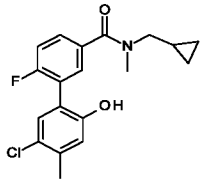
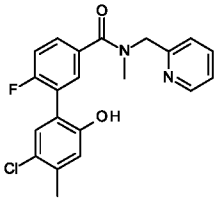
Стадія 4:[3-(5-хлор-2-гідрокси-4-метилфеніл)-4-фторфеніл]-піролідин-1-ілметанон



Сполуку, зазначену в заголовку, одержали за аналогією з Проміжною сполукою B1, Стадія 3 з [3-(5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)-4-фторфеніл]-піролідин-1-ілметанону (74 мг) і одержали у вигляді сіро-білого осаду (83 мг, 99%). MS (ESI): m/z = 334.2 $[M+H]^+$.

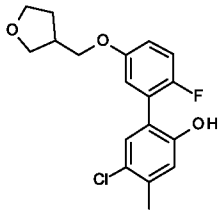
Наступні проміжні сполуки були одержані за аналогією з Проміжною сполукою B62, заміною піролідину на відповідний аміно структурний елемент на Стадії 3, як показано в Таблиці нижче:

Проміжна сполука	Систематична назва	Структурний елемент/проміжна сполука	MS, m/z
B64	3-(5-хлор-2-гідрокси-4-метилфеніл)-4-фтор-N-(2-гідроксіетил)-N-метилбензамід 	2-(метиламіно)етанол CAS: 109-83-1	MS (ESI): 338.1 $[M+H]^+$
B65	4-[3-(5-хлор-2-гідрокси-4-метилфеніл)-4-фторбензоїл]-1-метилпіперазин-2-он 	1-метилпіперазин-2-он CAS: 59702-07-7	MS (ESI): 377.2 $[M+H]^+$
B66	4-[3-(5-хлор-2-гідрокси-4-метилфеніл)-4-фторбензоїл]-1-метилпіперазин-2-он 	N-метилциклопентанамін CAS: 2439-56-7	MS (ESI): 362.2 $[M+H]^+$
B68	3-(5-хлор-2-гідрокси-4-метилфеніл)-4-фтор-N-метил-N-(тіофен-2-ілметил)бензамід 	N-метил-1-(тіофен-2-іл)метанамін CAS: 58255-18-8	MS (ESI): 390.1 $[M+H]^+$
B69	[3-(5-хлор-2-гідрокси-4-метилфеніл)-4-фторфеніл]-піперидин-1-ілметанон 	піперидин CAS: 110-89-4	MS (ESI): 348.2 $[M+H]^+$.

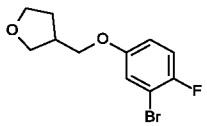
Проміжна сполука	Систематична назва	Структурний елемент/проміжна сполука	MS, m/z
B70	3-(5-хлор-2-гідрокси-4-метилфеніл)-N-(циклопропілметил)-4-фтор-N-метилбензамід 	1-циклопропіл-N-метилметанамін CAS: 18977-45-2	MS (ESI): 348.1 $[M+H]^+$
B71	3-(5-хлор-2-гідрокси-4-метилфеніл)-4-фтор-N-метил-N-(піридин-2-ілметил)бензамід 	N-метил-1-(піридин-2-іл)метанамін CAS: 21035-59-6	MS (ESI): 385.1 $[M+H]^+$

Проміжна сполука B67

4-хлор-2-[2-фтор-5-(оксолан-3-ілметокси)феніл]-5-метилфенол

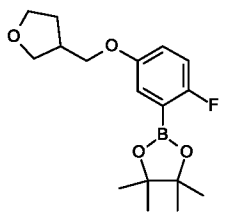


Стадія 1: 3-[(3-бромо-4-фторфенокси)метил]оксолан



Діізопропілазодикарбоксилат (1.22 г) додали по краплях протягом періоду 5 хвилин в розчин 3-бромо-4-фторфенолу (1.05 г, CAS: 27407-11-0), (тетрагідрофуран-3-іл)метанолу (674 мг, CAS: 15833-61-1) і трифенілфосфіну (1.87 г) в ТГФ (12 мл) при 0°C в атмосфері аргону. Жовтий розчин нагріли до КТ і підтримували при цій температурі протягом 4.5 годин. Реакційну суміш влили в воду з льодом і підлуговували 2M розчином NaOH до досягнення pH=10. Водний шар екстрагували двічі за допомогою етилацетату. Органічні шари промили один раз сольовим розчином, висушили над Na_2SO_4, відфільтрували і евапорували насухо. Неочищену речовину очистили за допомогою флеш-хроматографії (0% до 60% етилацетат в гептані) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді світло-жовтої рідини (1.26 г, 79%). MS (EI): m/z = 274.0 $[M]^+$.

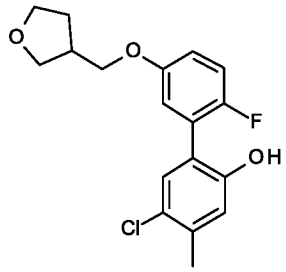
Стадія 2: 2-[2-фтор-5-(оксолан-3-ілметокси)феніл]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан



Суміш 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолану) (129 мг), 3-[(3-бромо-4-фторфенокси)метил]оксолану (100 мг), ацетату калію (107 мг) і [1,1'-

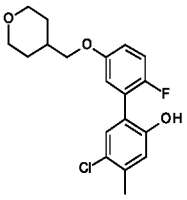
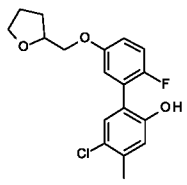
біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладієвий (II) комплекс дихлорметаном (14.8 мг, CAS: 95464-05-4) в 1,4-діоксані (4.0 мл) продули три рази аргоном і потім нагрівали при 85°C протягом 20 годин в атмосфері аргону. Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури і потім влили в воду з льодом. Водний шар екстрагували двічі за допомогою етилацетату. Органічні шари промили один раз сольовим розчином, висушили над Na_2SO_4, відфільтрували і евапорували насухо. Неочищену речовину очистили за допомогою флеш-хроматографії (0% до 20% етилацетат в гептані) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді безбарвної рідини (90 мг, 62%, чистота приблиз. 80%). MS (EI): m/z = 322.0 $[M]^+$.

Стадія 3: 4-хлор-2-[2-фтор-5-(оксолан-3-ілметокси)феніл]-5-метилфенол



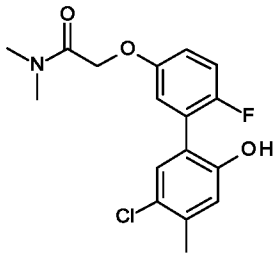
Сполуку, зазначену в заголовку, одержали за аналогією з Проміжною сполукою B58 з 4-хлор-2-йод-5-метилфенолу (проміжна сполука B1, Стадія 3) (58 мг) і 2-[2-фтор-5-(оксолан-3-ілметокси)феніл]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (83.5 мг) і одержали у вигляді світло-жовтого масла (29 мг, 39%). MS (ESI): m/z = 337.1 $[M+H]^+$.

Наступні проміжні сполуки були одержані за аналогією з Проміжною сполукою B67, шляхом заміни (тетрагідрофуран-3-іл)метанолу на стадії 1 на відповідний спиртовий структурний елемент, як показано в Таблиці нижче:

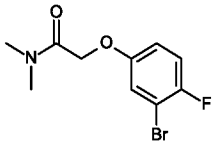
Проміжна сполука	Систематична назва	Структурний елемент/проміжна сполука	MS, m/z
B72	4-хлор-2-[2-фтор-5-(оксан-4-ілметокси)феніл]-5-метилфенол 	(тетрагідро-2H-піран-4-іл)метанол CAS: 14774-37-9	MS (ESI): 351.1 $[M+H]^+$
B74	4-хлор-2-[2-фтор-5-(оксолан-2-ілметокси)феніл]-5-метилфенол 	(тетрагідрофуран-2-іл)метанол CAS: 97-99-4	MS (ESI): 335.2 $[M-H]^-$

Проміжна сполука B75

2-[3-(5-хлор-2-гідрокси-4-метилфеніл)-4-фторфенокси]-N,N-диметилацетамід

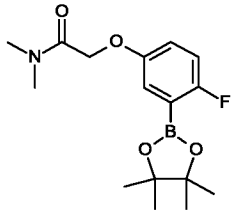


Стадія 1: 2-(3-бромо-4-фторфенокси)-N,N-диметилацетамід



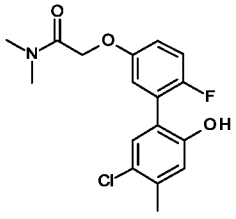
3-бромо-4-фторфенол (500мг, CAS 27407-11-0), 2-хлор-N,N-диметилацетамід (573 мг) і карбонат калію (832 мг) об'єднали з ацетоном (15 мл) при кімнатній температурі в атмосфері аргону. Суміш нагріли до кипіння протягом 18 годин і потім підтримували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш потім влили в воду з льодом і водний шар екстрагували двічі за допомогою етилацетату. Органічні шари промили один раз сольовим розчином, висушили над Na_2SO_4, відфільтрували і евапорували насухо. Неочищену речовину очистили за допомогою флеш-хроматографії (0% до 80% етилацетат вгептане) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді світло-жовтої рідини (934 мг, 91%, чистота приблиз. 70%). MS (ESI): m/z = 278.1 $[M+H]^+$.

Стадія 2: 2-[4-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенокси]-N,N-диметилацетамід



Сполуку, зазначену в заголовку, одержали за аналогією з Проміжною сполукою B67, Стадія 2 з 2-(3-бромо-4-фторфенокси)-N,N-диметилацетаміду (930 мг) і одержали у вигляді безбарвного масла (188 мг, 18%, чистота 70%). MS (ESI): m/z = 324.2 $[M+H]^+$.

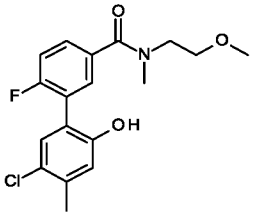
Стадія 3: 2-[3-(5-хлор-2-гідрокси-4-метилфеніл)-4-фторфенокси]-N,N-диметилацетамід



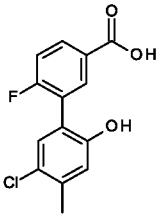
Сполуку, зазначену в заголовку, одержали за аналогією з Проміжною сполукою B58 з 4-хлор-2-йод-5-метилфенолу (проміжна сполука B1, Стадія 3) (108 мг) і 2-[4-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенокси]-N,N-диметилацетаміду (186 мг, чистота 70%) і одержали у вигляді світло-коричневої піни (63 мг, 46%). MS (ESI): m/z = 338.1 $[M+H]^+$.

Проміжна сполука B73

3-(5-хлор-2-гідрокси-4-метилфеніл)-4-фтор-N-(2-метоксіетил)-N-метилбензамід

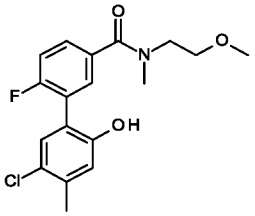


Стадія 1: 3-(5-хлор-2-гідрокси-4-метилфеніл)-4-фторбензойна кислота



3-(5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)-4-фторбензойну кислоту (проміжна сполука B62, Стадія 2) (145 мг об'єднали дихлорметаном (5.0 мл) при 0°C в атмосфері аргону. Потім 1M розчин трифтористого бору в дихлорметані (1.23 мл) додали по краплях протягом періоду 2 хвилини. Одержаний жовтий розчин потім підтримували при кімнатній температурі протягом 6 годин. Реакційну суміш влили потім в воду з льодом і водний шар екстрагували двічі за допомогою етилацетату. Органічні шари промили один раз сольовим розчином, висушили над Na_2SO_4, відфільтрували і евапорували насухо з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді світло-коричневого осаду (146 мг, 100%). MS (ESI): m/z = 559.2 $[2M-H]^-$.

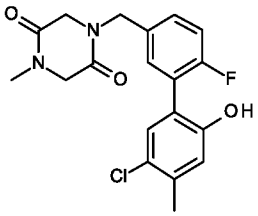
Стадія 2: 3-(5-хлор-2-гідрокси-4-метилфеніл)-4-фтор-N-(2-метоксіетил)-N-метилбензамід



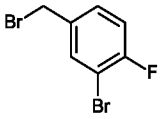
Сполуку, зазначену в заголовку, одержали за аналогією з Проміжною сполукою B62, Стадія 3 з 3-(5-хлор-2-гідрокси-4-метилфеніл)-4-фторбензойної кислоти (50 мг) з використанням 2-метокси-N-метилетанаміну (24 мг, CAS: 38256-93-8) замість піролідину і одержали у вигляді білої піни (40 мг, 63%). MS (ESI): m/z = 352.1 $[M+H]^+$.

Проміжна сполука B76

1-[[3-(5-хлор-2-гідрокси-4-метилфеніл)-4-фторфеніл]метил]-4-метилпіперазин-2,5-діон

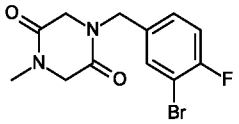


Стадія 1:2-бромо-4-(бромометил)-1-фторбензол



Тетрабромметан (7.28 г) додали в розчин3-бромо-4-фторфеніл)метанолу (3.0 г, CAS: 77771-03-0) в ТГФ (50 мл) при 0°C в атмосфері аргону. Потім розчин трифенілфосфіну (5.76 г) в ТГФ (30 мл) додали по краплях протягом періоду 40 хвилин. Суміш нагріли до КТ і підтримували при цій температурі протягом 65 годин. Реакційну суміш влили потім в воду з льодом і екстрагували два рази етилацетатом. Органічні шари промили один раз сольовим розчином, висушили над Na_2SO_4, відфільтрували і евапорували насухо. Неочищену речовину очистили за допомогою флеш-хроматографії (0% до 10% етилацетат в гептані) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді світло-жовтої рідини (5.10 г, 95%, чистота 70%). MS (EI): m/z = 267.9 $[M]^+$.

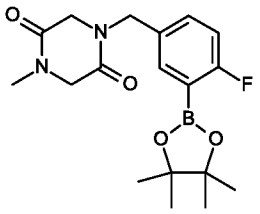
Стадія 2:1-[(3-бромо-4-фторфеніл)метил]-4-метилпіперазин-2,5-діон



1-Метилпіперазин-2,5-діон (150 мг, CAS: 5625-52-5) розчинили в ДМФ (5.0 мл) при кімнатній температурі в атмосфері аргону. Суміш охолодили до 0°C і 60% дисперсію гідриду натрію в мінеральному маслі (103 мг) додали за одну порцію. Суспензію перемішували при 0°C протягом 10 хв і потім нагріли до КТ протягом 45 хвилин. Потім 2-бромо-4-(бромометил)-1-фторбензол

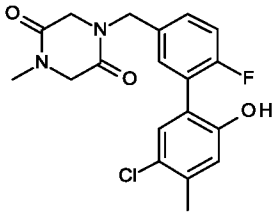
(627 мг) додали по краплях протягом періоду 5 хвилин. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш влили потім в воду з льодом і водний шар екстрагували двічі за допомогою етилацетату. Органічні шари промили один раз сольовим розчином, висушили над Na_2SO_4, відфільтрували і евапорували насухо. Неочищену речовину очистили за допомогою флеш-хроматографії (0% до 10% метанол в дихлорметані) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку у вигляді світло-коричневої смоли (121 мг, 32%). MS (ESI): m/z = 315.0 $[M+H]^+$.

Стадія 3: 1-[[4-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл]метил]-4-метилпіперазин-2,5-діон



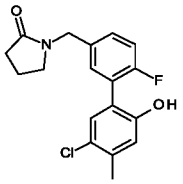
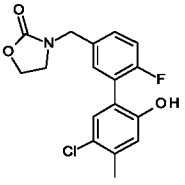
Сполуку, зазначену в заголовку, одержали за аналогією з Проміжною сполукою B67, Стадія 2, з 1-[(3-бромо-4-фторфеніл)метил]-4-метилпіперазин-2,5-діону (120 мг) і одержали у вигляді світло-коричневої смоли (102 мг, 52%, чистота 70%). MS (ESI): m/z = 363.2 $[M+H]^+$.

Стадія 4: 1-[[3-(5-хлор-2-гідрокси-4-метилфеніл)-4-фторфеніл]метил]-4-метилпіперазин-2,5-діон



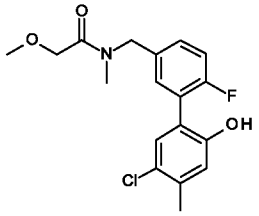
Сполуку, зазначену в заголовку, одержали за аналогією з Проміжною сполукою B58 з 4-хлор-2-йод-5-метилфенолу (проміжна сполука B1, Стадія 3) (52 мг) і 1-[[4-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл]метил]-4-метилпіперазин-2,5-діону (100 мг, чистота ~70%) і одержали у вигляді світло-коричневої піни (28 мг, 37%). MS (ESI): m/z = 377.1 $[M+H]^+$.

Наступні проміжні сполуки були одержані за аналогією з Проміжною сполукою B76, шляхом заміни 1-метилпіперазин-2,5-діону на Стадії 2 на відповідний амідний структурний елемент, як показано в Таблиці нижче:

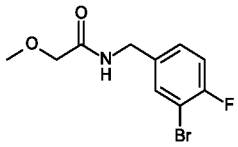
Проміжна сполука	Систематична назва	Структурний елемент/проміжна сполука	MS, m/z
B81	1-[[3-(5-хлор-2-гідрокси-4-метилфеніл)-4-фторфеніл]метил]піролідин-2-он 	піролідин-2-он CAS: 616-45-5	MS (ESI): 334.0 $[M+H]^+$
B82	3-[[3-(5-хлор-2-гідрокси-4-метилфеніл)-4-фторфеніл]метил]-1,3-оксазолідин-2-он 	оксазолідин-2-он CAS: 497-25-6	MS (ESI): 334.1 $[M-H]^-$

Проміжна сполука B78

N-[[3-(5-хлор-2-гідрокси-4-метилфеніл)-4-фторфеніл]метил]-2-метокси-N-метилацетамід

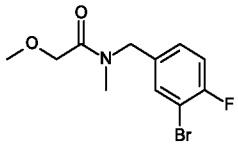


Стадія 1: N-[(3-бромо-4-фторфеніл)метил]-2-метоксіацетамід



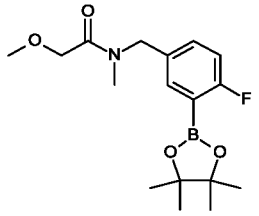
2-метоксіоцтову кислоту (165 мг, CAS: 625-45-6), (3-бромо-4-фторфеніл)-метанаміну гідрохлорид (529 мг, CAS: 202865-68-7) і 4-метилморфолін (741 мг) розчинили в ДМФ (6.0 мл) при кімнатній температурі в атмосфері аргону. 1-(3-Диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду гідрохлорид (527 мг) і 1-гідроксибензотриазолу гідрат (371 мг) додали до світло-жовтого розчину. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш влили потім в воду з льодом і підлуговували розчином 2M Na_2CO_3. Водний шар екстрагували двічі за допомогою етилацетату. Органічні шари промили один раз сольовим розчином, висушили над Na_2SO_4, відфільтрували і евапорували насухо. Неочищену речовину очистили за допомогою флеш-хроматографії (0% до 80% етилацетат в гептані) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді білого осаду (503 мг, 98%). MS (ESI): m/z = 278.0 $[M+H]^+$.

Стадія 2: N-[(3-бромо-4-фторфеніл)метил]-2-метокси-N-метилацетамід



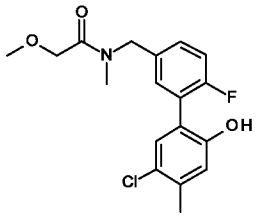
Сполуку, зазначену в заголовку, одержали за аналогією з Проміжною сполукою B63, Стадія 2, з N-[(3-бромо-4-фторфеніл)метил]-2-метоксіацетаміду (290 мг) і одержали у вигляді безбарвної рідини (198 мг, 62%). MS (ESI): m/z = 290.0 $[M+H]^+$.

Стадія 3: N-[[4-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл]метил]-2-метокси-N-метилацетамід



Сполуку, зазначену в заголовку, одержали за аналогією з Проміжною сполукою B67, Стадія 2, з N-[(3-бромо-4-фторфеніл)метил]-2-метокси-N-метилацетаміду (199 мг) і одержали у вигляді світло-жовтої рідини (262 мг, 57%, чистота ~50%). MS (ESI): m/z = 338.2 $[M+H]^+$.

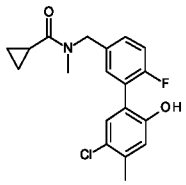
Стадія 4: N-[[3-(5-хлор-2-гідрокси-4-метилфеніл)-4-фторфеніл]метил]-2-метокси-N-метилацетамід



Сполуку, зазначену в заголовку, одержали за аналогією з Проміжною сполукою B58 з 4-хлор-2-йод-5-метилфенолу (проміжна сполука B1, Стадія 3) (102 мг) і N-[[4-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл]метил]-2-метокси-N-метилацетаміду (256 мг,

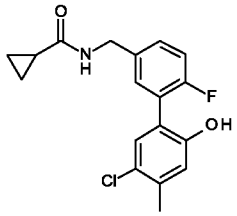
чистота ~50%) і одержали у вигляді жовтої смоли (106 мг, 64%, чистота ~80%). MS (ESI): m/z = 352.1 $[M+H]^+$.

Наступні проміжні сполуки були одержані за аналогією з Проміжною сполукою B78, шляхом заміни 2-метоксіоцтової кислоти на Стадії 1 на відповідний карбоново кислотний структурний елемент, як показано в Таблиці нижче:

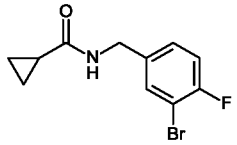
Проміжна сполука	Систематична назва	Структурний елемент/проміжна сполука	MS, m/z
B80	N-[[3-(5-хлор-2-гідрокси-4-метилфеніл)-4-фторфеніл]метил]-N-метилциклопропан карбоксамід 	Циклопропанкарбонова кислота CAS: 1759-53-1	MS (ESI): 348.1 $[M+H]^+$

Проміжна сполука B79

N-[[3-(5-хлор-2-гідрокси-4-метилфеніл)-4-фторфеніл]метил]циклопропан-карбоксамід

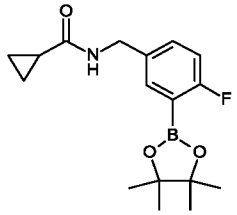


Стадія 1: N-[(3-бромо-4-фторфеніл)метил]циклопропанкарбоксамід



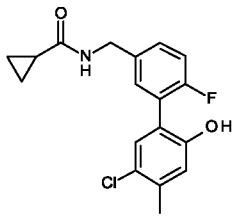
Сполуку, зазначену в заголовку, одержали за аналогією з Проміжною сполукою B78, Стадія 1, з циклопропанкарбонової кислоти (127 мг, CAS: 1759-53-1) і одержали у вигляді білого порошку (444 мг, 100%). MS (ESI): m/z = 272.0 $[M+H]^+$.

Стадія 2: N-[[4-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл]метил]-циклопропанкарбоксамід



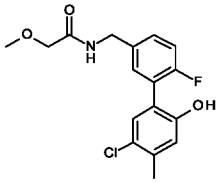
Сполуку, зазначену в заголовку, одержали за аналогією з Проміжною сполукою B67, Стадія 2, з N-[(3-бромо-4-фторфеніл)метил]циклопропанкарбоксаміду (217 мг) і одержали у вигляді світло-жовтого масла (257 мг, 61%, чистота ~60%). MS (ESI): m/z = 320.2 $[M+H]^+$.

Стадія 3: N-[[3-(5-хлор-2-гідрокси-4-метилфеніл)-4-фторфеніл]метил]циклопропан-карбоксамід



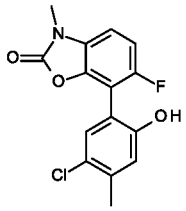
Сполуку, зазначену в заголовку, одержали за аналогією з Проміжною сполукою B58 з 4-хлор-2-йод-5-метилфенолу (проміжна сполука B1, Стадія 3) (119 мг) і N-[[4-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл]метил]-циклопропанкарбоксаміду (236 мг, чистота ~60%) і одержали у вигляді світло-жовтої піни (63 мг, 42%). MS (ESI): m/z = 334.1 $[M+H]^+$.

Наступні проміжні сполуки були одержані за аналогією з Проміжною сполукою B79, шляхом заміни циклопропанкарбонової кислоти на стадії 1 на відповідний карбоновокислотний структурний елемент, як показано в Таблиці нижче:

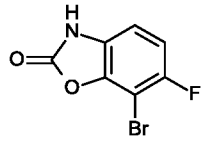
Проміжна сполука	Систематична назва	Структурний елемент/проміжна сполука	MS, m/z
B83	N-[[3-(5-хлор-2-гідрокси-4-метилфеніл)-4-фторфеніл]метил]-2-метоксіацетамід 	2-метоксіоцтова кислота CAS: 625-45-6	MS (ESI): 336.1 $[M-H]^-$

Проміжна сполука B77

7-(5-хлор-2-гідрокси-4-метилфеніл)-6-фтор-3-метил-1,3-бензоксазол-2-он

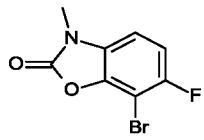


Стадія 1: 7-бромо-6-фтор-3H-1,3-бензоксазол-2-он



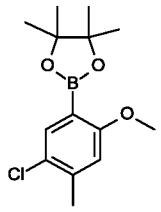
Розчин 1,1´-карбонілдіімідазолу (378 мг) в тетрагідрофурані (6.0 мл) додали до суспензії 6-аміно-2-бромо-3-фторфенолу (400 мг, CAS: 1257535-00-4) в ТГФ (5.0 мл) при кімнатній температурі в атмосфері аргону. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Реакційну суміш влили потім в воду з льодом і водний шар екстрагували двічі за допомогою етилацетату. Органічні шари промили один раз сольовим розчином, висушили над Na_2SO_4, відфільтрували і евапорували насухо. Неочищену речовину очистили за допомогою флеш-хроматографії (0% до 100% етилацетат в гептані) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді оранжевого осаду (298 мг, 65%). MS (ESI): m/z = 230.0 $[M-H]^-$.

Стадія 2: 7-бромо-6-фтор-3-метил-1,3-бензоксазол-2-он



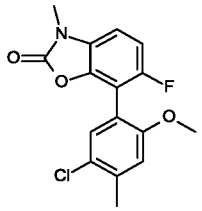
Сполуку, зазначену в заголовку, одержали за аналогією з Проміжною сполукою B63, Стадія 2, з 7-бромо-6-фтор-3H-1,3-бензоксазол-2-ону (290 мг) і одержали у вигляді світло-коричневої піни (263 мг, 84%). MS (EI): m/z = 245.0 $[M]^+$.

Стадія 3: 2-(5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан



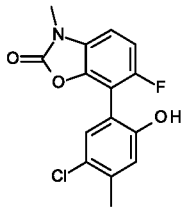
Сполуку, зазначену в заголовку, одержали за аналогією з Проміжною сполукою B67, Стадія 2, з 1-хлор-5-йод-4-метокси-2-метилбензолу (проміжна сполука B1, Стадія 2) (300 мг) і одержали у вигляді сіро-білого осаду (75 мг, 21%, чистота ~80%). MS (ESI): m/z = 311.1 $[M+H]^+$.

Стадія 4: 7-(5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)-6-фтор-3-метил-1,3-бензоксазол-2-он



Сполуку, зазначену в заголовку, одержали за аналогією з Проміжною сполукою B58 з 7-бромо-6-фтор-3-метил-1,3-бензоксазол-2-ону (проміжна сполука B77, Стадія 2) (38 мг) і 2-(5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (71 мг, чистота ~80%) і одержали у вигляді сіро-білого осаду (18 мг, 36%). MS (ESI): m/z = 322.0 $[M+H]^+$.

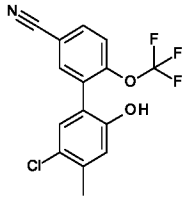
Стадія 5: 7-(5-хлор-2-гідрокси-4-метилфеніл)-6-фтор-3-метил-1,3-бензоксазол-2-он



Сполуку, зазначену в заголовку, одержали за аналогією з Проміжною сполукою B1, Стадія 3, з 7-(5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)-6-фтор-3-метил-1,3-бензоксазол-2-ону (18 мг) і одержали у вигляді світло-коричневого осаду (15 мг, 79%, чистота 90%). MS (ESI): m/z = 306.1 $[M-H]^-$.

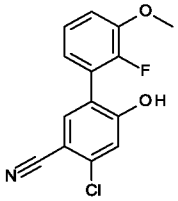
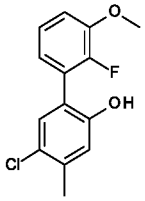
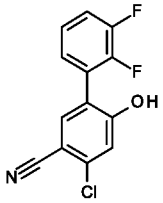
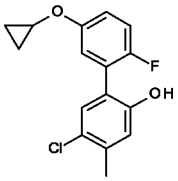
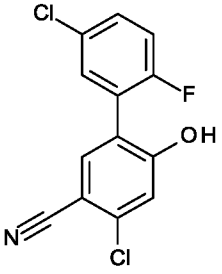
Проміжна сполука B86

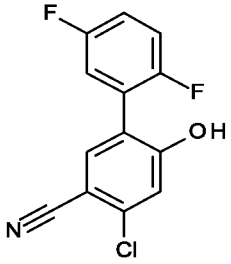
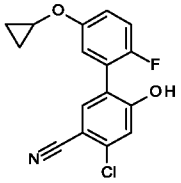
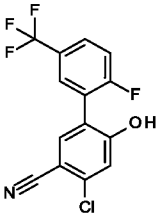
3-(5-хлор-2-гідрокси-4-метилфеніл)-4-(трифторметокси)бензонітрил



Циклопентилметиловий ефір (5 мл) продули три рази аргоном і потім об'єднали з 3-бромо-4-(трифторметокси)бензонітрилом (130 мг, CAS: 191602-89-8), ацетатом калію (144 мг), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксабороланом) (130 мг) і [1,1`-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію (II) ДХМ комплексом (20 мг). Суміш нагрівали до 95°C протягом 4 годин в атмосфері аргону. Реакційної суміші дали охолонути до КТ і потім об'єднали з продутим аргоном розчином карбонату натрію (15% в воді, 600 мкл), 4-хлор-2-йод-5-метилфенолом (131 мг, одержаний в способі для Проміжної сполуки B1, Стадія 3) і [1,1`-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій (II) ДХМ комплексом (20 мг). Реакційну суміш знову нагрівали до 86°C протягом 18 годин. Реакційну суміш охолодили до КТ і влили потім в воду з льодом. Водний шар екстрагували двічі за допомогою етилацетату і органічні шари промили один раз сольовим розчином, висушили над Na_2SO_4, відфільтрували і евапорували. Залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії (силікагель, 20 г картридж, градієнт від 0% до 20% етилацетат в гептані) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді світло-жовтого осаду (48 мг). MS (ESI^-): m/z = 326.3 $[M-H]^-$.

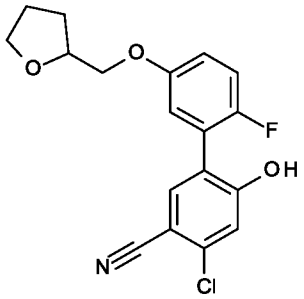
Наступні проміжні сполуки одержали за аналогією з Проміжною сполукою B86 шляхом заміни 3-бромо-4-(трифторметокси)бензонітрилу на відповідні арил-броміди, якщо необхідно, 4-хлор-2-йод-5-метилфенол на відповідний арил-йодид, як описано в наступній таблиці:

Проміжна сполука	Систематична назва	Структурні елементи/Проміжні сполуки	MS, m/z
B88	2-хлор-5-(2-фтор-3-метоксифеніл)-4-гідроксибензонітрил 	1-бромо-2-фтор-3-метоксибензол (CAS: 95970-22-2) і 2-хлор-4-гідрокси-5-йодобензонітрил (проміжна сполука B31, Спосіб B, Стадія 1)	MS (ESI): 278.1 $[M+H]^+$
B90	4-хлор-2-(2-фтор-3-метоксифеніл)-5-метилфенол 	1-бромо-2-фтор-3-метоксибензол (CAS: 95970-22-2) і 4-хлор-2-йод-5-метилфенол (проміжна сполука B1, Стадія 3)	MS (ESI): 267.1 $[M+H]^+$
B91	2-хлор-5-(2,3-дифторфеніл)-4-гідроксибензонітрил 	1-бромо-2,3-дифторбензол (CAS: 38573-88-5) і 2-хлор-4-гідрокси-5-йодобензонітрил (проміжна сполука B31, Спосіб B, Стадія 1)	MS (ESI^-): 264.1 $[M-H]^-$
B92	4-хлор-2-(5-циклопропілокси-2-фторфеніл)-5-метилфенол 	2-бромо-4-циклопропілокси-1-фторбензол (CAS: 1243469-64-8) і 4-хлор-2-йод-5-метилфенол (проміжна сполука B1, Стадія 3)	MS (ESI): 293.1 $[M+H]^+$
B93	2-хлор-5-(5-хлор-2-фторфеніл)-4-гідроксибензонітрил 	2-бромо-4-хлор-1-фторбензол (CAS: 1996-30-1) і 2-хлор-4-гідрокси-5-йодобензонітрил (проміжна сполука B31, Спосіб B, Стадія 1)	MS (ESI^-): 280.1 $[M-H]^-$

Проміжна сполука	Систематична назва	Структурні елементи/Проміжні сполуки	MS, m/z
B94	2-хлор-5-(2,5-дифторфеніл)-4-гідроксибензонітрил 	2-бромо-1,4-дифторбензол (CAS: 399-94-0) і 2-хлор-4-гідрокси-5-йодобензонітрил (проміжна сполука B31, Спосіб B, Стадія 1)	MS (ESI$^-$): 264.1 [M-H]$^-$
B95	2-хлор-5-(5-циклопропілокси-2-фторфеніл)-4-гідроксибензонітрил 	2-бромо-4-циклопропілокси-1-фторбензол (CAS: 1243469-64-8) і 2-хлор-4-гідрокси-5-йодобензонітрил (проміжна сполука B31, Спосіб B, Стадія 1)	MS (ESI$^-$): 302.2 [M-H]$^-$
B96	2-хлор-5-[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]-4-гідроксибензонітрил 	2-бромо-1-фтор-4-(трифторметил)бензол (CAS: 68322-84-9) і 2-хлор-4-гідрокси-5-йодобензонітрил (проміжна сполука B31, Спосіб B, Стадія 1)	MS (ESI$^-$): 314.2 [M-H]$^-$

Проміжна сполука B87

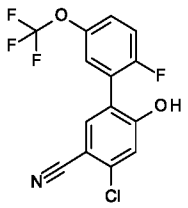
2-хлор-5-[2-фтор-5-(оксолан-2-ілметокси)феніл]-4-гідроксибензонітрил



Цю сполуку одержали за аналогією з Проміжною сполукою B67, Стадії 1-3, шляхом заміни на стадії 1 (тетрагідрофуран-3-іл)метанолу на (тетрагідрофуран-2-іл)метанол (CAS: 97-99-4), і на стадії 3 4-хлор-2-йод-5-метилфенолу на 2-хлор-4-гідрокси-5-йодобензонітрил (одержаний в способі для Проміжної сполуки B31, Спосіб B, Стадія 1). Світло-коричневе масло: MS (ESI): 348.1 $[M+H]^+$.

Проміжна сполука B97

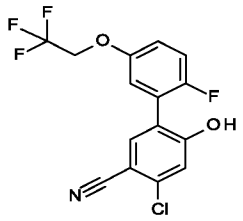
2-хлор-5-[2-фтор-5-(трифторметокси)феніл]-4-гідроксибензонітрил



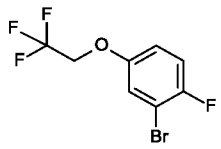
Цей матеріал одержали за аналогією з Проміжною сполукою B86 з 2-бромо-1-фтор-4-(трифторметокси)бензолу (210 мг, CAS: 286932-57-8) і 2-хлор-4-гідрокси-5-йодобензонітрилу (204 мг, проміжна сполука B31, Спосіб B, Стадія 1) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді безбарвного осаду (130 мг, 47%). MS (m/z): 330.1 $[M-H]^-$.

Проміжна сполука B98

2-хлор-5-[2-фтор-5-(2,2,2-трифторетокси)феніл]-4-гідроксибензонітрил

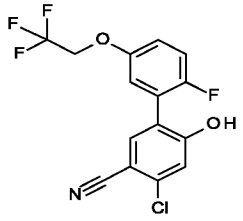


Стадія 1: 2-бромо-1-фтор-4-(2,2,2-трифторетокси)бензол



3-бромо-4-фторфенол (500 мг, CAS: 27407-11-0), 1,1,1-трифтор-2-йодетан (824 мг, CAS: 353-83-3) і карбонат калію (1.09 г) об'єднали з ДМФ (10.0 мл) при кімнатній температурі в атмосфері аргону. Суміш нагрівали до 80°C протягом 2 години потім при 60°C протягом додаткових 16 годин. ТШХ показала велику кількість вихідної сполуки. Додаткову кількість 1,1,1-трифтор-2-йодетану (824 мг) і карбонату калію (724 мг) додали і суміш нагрівали знову при 80°C протягом 64 годин. Реакційну суміш потім охолодили і влили в воду з льодом. Водний шар підлуговували насиченим розчином Na_2CO_3 і екстрагували двічі за допомогою етилацетату. Органічні шари промили один раз сольовим розчином, висушили над Na_2SO_4, відфільтрували і евапорували. Залишений ДМФ видалили спільною евапорацією з толуолом. Неочищений матеріал очистили за допомогою флеш-хроматографії (ISCO, силікагель, 25 г картридж, 0% до 20% етилацетат в гептані) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді світло-жовтої рідини (601 мг, 80%). MS (EI, m/z): 272.0 $[M]^+$.

Стадія 2: 2-хлор-5-[2-фтор-5-(2,2,2-трифторетокси)феніл]-4-гідроксибензонітрил

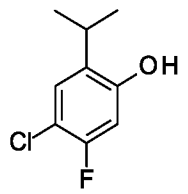


Цей матеріал одержали за аналогією з Проміжною сполукою B86 з 2-бромо-1-фтор-4-(2,2,2-трифторетокси)бензолу (220 мг) і 2-хлор-4-гідрокси-5-йодобензонітрилу (203 мг, проміжна сполука B31, Спосіб B, Стадія1) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку у вигляді сіро-білого осаду (8 мг, 3%). (MS (m/z): 346.1 $[M+H]^+$.

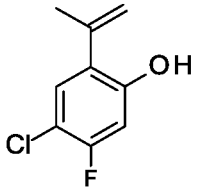
Проміжні сполуки C

Проміжна сполука C3

4-хлор-5-фтор-2-ізопропіл-фенол

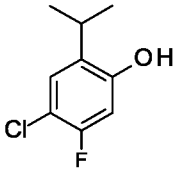


Стадія 1: 4-хлор-5-фтор-2-ізопропеніл-фенол



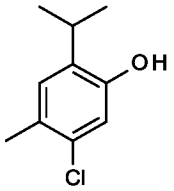
До розчину 4-хлор-5-фтор-2-йод-фенолу (500 мг, CAS: 1235407-15-4) в ДМФ (8 мл) додали ізопропенілборонової кислоти пінаколовий ефір (771 мг, CAS: 126726-62-3) і K_2CO_3 (761 мг) і реакційну суміш продули аргоном протягом 30 хв. Потім додали $Pd(dppf)Cl_2$ ДХМ комплекс (45 мг, CAS: 14221-01-3) і реакційну суміш перемішували при 90°C протягом 16 годин. Розчинник евапорували, залишок розбавили H_2O (40 мл) і екстрагували за допомогою EtOAc (3x25 мл). Об'єднані органічні шари промили сольовим розчином (30 мл), висушили над безводним Na_2SO_4, відфільтрували і сконцентрували при зниженому тиску. Неочищену речовину очистили за допомогою флеш-хроматографії через силікагель (2-4% EtOAc/гексан) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді безбарвної рідини (263 мг, 76%). ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 2.07 (3H, s), 5.15 (1H, s), 5.42 (1H, s), 5.73 (1H, bs), 6.73 (1H, d, J = 8), 7.12 (1H, d, J = 8).

Стадія 2: 4-хлор-5-фтор-2-ізопропіл-фенол



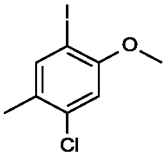
Розчин 4-хлор-5-фтор-2-ізопропеніл-фенолу (524 мг) в MeOH (30 мл) продули аргоном протягом 15 хв. Потім, 10% паладій на вугіллі (130 мг, CAS: 7440-05-3) додали і реакційну суміш продули аргоном протягом додаткових 5 хв. Реакційну суміш перемішували під воднем (балон) протягом 16 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш відфільтрували через шар целіту, шар целіту промили за допомогою EtOAc (20 мл) і фільтрат евапорували з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді зеленої рідини (513 мг, 97%). ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 1.25 (6H, m), 3.07-3.14 (1H, m), 4.99 (1H, s), 6.58 (1H, d, J = 12), 7.13 (1H, d, J = 8).

Проміжна сполука C4:



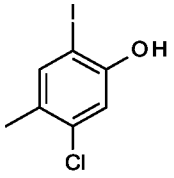
5-хлор-2-ізопропіл-4-метил-фенол

Стадія 1: 1-хлор-4-йод-5-метокси-2-метил-бензол



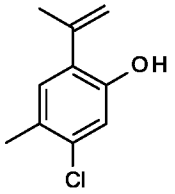
Сполуку, зазначену в заголовку, одержали за аналогією з Проміжною сполукою A14, Стадія 5, з 4-хлор-2-метокси-5-метил-феніламіну (CAS: 62492-42-6) у вигляді коричневої рідини. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 2.25 (3H, s), 3.83 (3H, s), 6.79 (1H, s), 7.60 (1H, s).

Стадія 2: 5-хлор-2-йод-4-метил-фенол



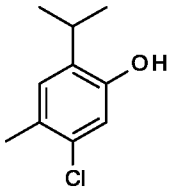
Сполуку, зазначену в заголовку, одержали за аналогією з Проміжною сполукою B1, Стадія 3, з 1-хлор-4-йод-5-метокси-2-метил-бензолу у вигляді жовтої рідини. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 2.25 (3H, s), 5.17 (1H, s), 6.99 (1H, s), 7.49 (1H, s).

Стадія 3: 5-хлор-2-ізопропеніл-4-метил-фенол



Сполуку, зазначену в заголовку, одержали за аналогією з Проміжною сполукою С3, Стадія 1, з 5-хлор-2-йод-4-метил-фенолу та ізопропенілборонової кислоти пінаколового ефіру (CAS: 126726-62-3) у вигляді жовтої рідини. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 2.20 (3H, s), 2.26 (3H, s) 5.10 (1H, s), 5.38 (1H, s), 6.93 (1H, s), 6.94 (1H, s).

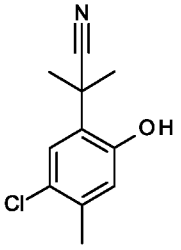
Стадія 4: 5-хлор-2-ізопропіл-4-метил-фенол



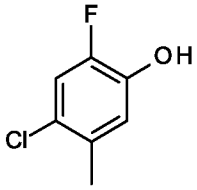
Сполуку, зазначену в заголовку, одержали за аналогією з Проміжною сполукою С3, Стадія 2, з 5-хлор-2-ізопропеніл-4-метил-фенолу шляхом гідрогенізації у вигляді безбарвної рідини. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 1.22 (6H, m), 2.27 (3H, s), 3.08-3.11 (1H, m), 4.63 (1H, s), 6.75 (1H, s), 6.93 (1H, s).

Проміжна сполука С9:

2-(5-хлор-2-гідрокси-4-метил-феніл)-2-метил-пропіонітрил

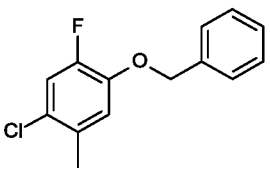


Стадія 1: 4-хлор-2-фтор-5-метил-фенол



До розчину 2-фтор-5-метил-фенолу (5.0 г, CAS: 63762-79-8) в AcOH (50 мл) додали NCS (5.82 г, CAS: 128-09-6) і трифторметансульфокислоту (1.76 мл,CAS: 1493-13-6) і реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом 24 годин. Розчинник евапорували при зниженому тиску і сполуку очистили за допомогою флеш-хроматографії через силікагель (40-50% EtOAc/гексан) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді безбарвної рідини (3.5 г, 55%). ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 2.26 (3H, s), 6.85 (1H, d, J = 8), 7.07 (1H, d, J = 8).

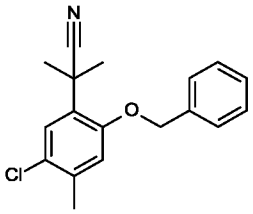
Стадія 2: 1-Бензилокси-4-хлор-2-фтор-5-метил-бензол



До перемішаного розчину 4-хлор-2-фтор-5-метил-фенолу (3.25 г) в CH_3CN (50 мл) додали Cs_2CO_3 (13.19 г, CAS: 534-17-8) і бензилбромід (2.66 мл,CAS: 100-39-0) і реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом 2 годин. Реакційну суміш відфільтрували через шар целіту і фільтрат евапорували. Сполуку очистили шляхом колоночної хроматографії (10% EtOAc/гексан) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді білого осаду (3.94 г,

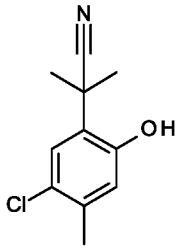
78%). ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 2.27 (3H, s), 5.09 (2H, s), 6.85(1H, d, J = 8), 7.09 (1H, d, J = 12), 7.30-7.42 (5H, m).

Стадія 3: 2-(2-Бензилокси-5-хлор-4-метил-феніл)-2-метил-пропіонітрил



До перемішаного розчину 1-бензилокси-4-хлор-2-фтор-5-метил-бензолу (1.0 г) в безводному толуолі (10 мл) в закритій пробірці додали ізобутиронітрил (1.43 мл,CAS: 78-82-0) і KHMDS (6 мл,CAS: 40949-94-8, 1М розчин в толуолі) і реакційну суміш перемішували при 60°C протягом 12 годин. Реакційну суміш влили в H_2O (20 мл) і екстрагували EtOAc (2x30 мл). Об'єднаний органічний екстракт висушили над Na_2SO_4 і евапорували при зниженому тиску. Сполуку очистили за допомогою флеш-хроматографії через силікагель (3-20% EtOAc/гексан) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді коричневого осаду (167 мг, 14%). ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1.74 (6H, s) ,2.32 (3H, s), 5.15 (2H, s), 6.85 (1H, s), 7.28 (1H, s), 7.31-7.51 (5H, m).

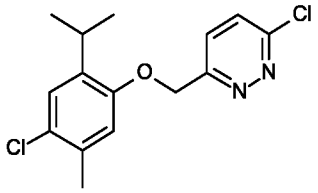
Стадія 4: 2-(5-хлор-2-гідрокси-4-метил-феніл)-2-метил-пропіонітрил



До перемішаного розчину 2-(2-бензилокси-5-хлор-4-метил-феніл)-2-метил-пропіонітрилу (420 мг) в безводному ДХМ (20 мл) при -78 °C додали BCl_3 (2.8 мл, 1М розчин в ДХМ, CAS: 10294-34-5) і реакційну суміш перемішували при 25 °C протягом 4 годин. Реакційну суміш погасили насиченим водним розчином Na_2CO_3 і екстрагували за допомогою ДХМ (2x20 мл). Об'єднані органічні шари висушили над Na_2SO_4, відфільтрували і евапорували при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії через силікагель (0-10% EtOAc/гексан) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді коричневого осаду (50 мг, деякі домішки). ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1.76 (6H, s), 2.28 (3H, s), 6.57 (1H, s), 7.29 (1H, s).

Проміжна сполука C1-A:

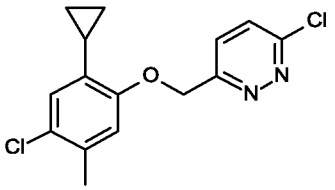
3-хлор-6-[(4-хлор-2-ізопропіл-5-метил-фенокси)метил]піридазин



До розчину3-хлор-6-хлорметил-піридазину (81 мг, CAS: 120276-59-7) в ацетоні (5 мл) додали 4-хлор-2-ізопропіл-5-метил-фенол (92 мг, CAS: 89-68-9) і K_2CO_3 (104 мг) і реакційну суміш нагрівали при кипінні із зворотним холодильником протягом 16 годин. Реакційну суміш влили в H_2O (50 мл) і EtOAc (75 мл) і шари розділили. Органічний шар промили H_2O (50 мл), висушили над Na_2SO_4, відфільтрували і сконцентрували під вакуумом з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді світло-жовтого осаду (0.072 г, 46%). MS (ESI): m/z = 311.07 $[M]^+$.

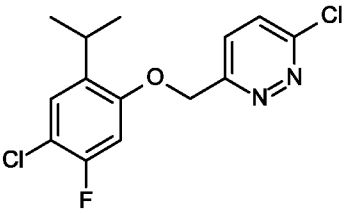
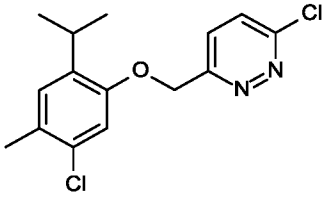
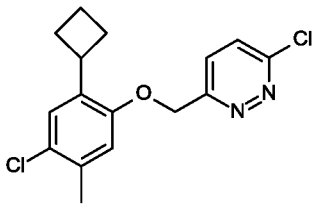
Проміжна сполука C2-A:

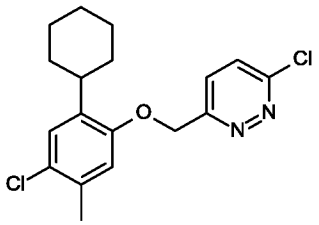
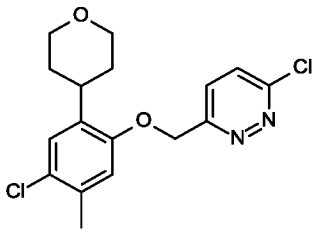
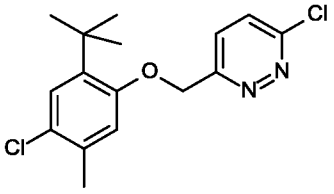
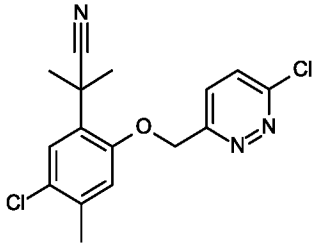
3-хлор-6-(4-хлор-2-циклопропіл-5-метил-феноксиметил)-піридазин



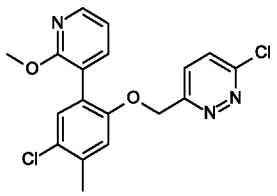
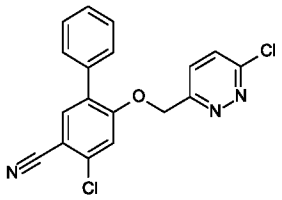
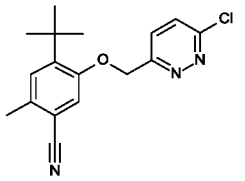
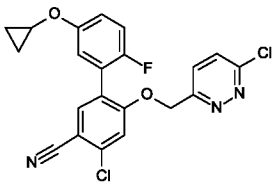
До розчину3-хлор-6-хлорметил-піридазину (200 мг, CAS: 120276-59-7) в CH_3CN (10 мл) додали 4-хлор-2-циклопропіл-5-метил-фенол (82 мг, Проміжна сполука A19), K_2CO_3 (109 мг, CAS: 584-08-7) і тетрабутиламонію йодид (16 мг, CAS: 311-28-4) і реакційну суміш нагрівали до кипіння протягом 16 годин. Розчинник евапорували при зниженому тиску і продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії через силікагель (30-40% EtOAc/гексан) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді жовтого осаду (48 мг, 35%). ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 0.61-0.65 (2H, m), 0.90-0.95 (2H, m), 2.07-2.09 (1H, m), 2.28 (3H, s), 5.41 (2H, s), 6.73 (1H, s), 6.83 (1H, s), 7.56 (1H, d, J = 8), 7.74 (1H, d, J = 8).

Наступні проміжні сполуки одержали за аналогією з Проміжною сполукою C2-A з комерційно доступного 3-хлор-6-хлорметил-піридазину (CAS: 120276-59-7) і відповідного фенольного структурного елемента, як показано в наступній Таблиці:

Проміжна сполука	Систематична назва	Структурний елемент/проміжна сполука	Аналітичні дані
C3-A	3-хлор-6-(4-хлор-5-фтор-2-ізопропіл-феноксиметил)-піридазин 	4-хлор-5-фтор-2-ізопропіл-фенол Проміжна сполука C3	^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1.22 (6H, m), 3.26-3.29 (1H, m), 5.36 (2H, s), 6.73 (1H, d, J = 8), 7.20 (1H, d, J = 8), 7.58 (1H, d, J = 8), 7.65 (1H, d, J = 8).
C4-A	3-хлор-6-(5-хлор-2-ізопропіл-4-метил-феноксиметил)-піридазин 	5-хлор-2-ізопропіл-4-метил-фенол Проміжна сполука C4	^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1.22 (6H, m), 2.25 (3H, s) ,3.08-3.13 (1H, m), 4.65 (2H, s), 4.62 (d, J = 16), 4.76 (d, J = 8), 6.93 (1H, s), 6.99 (1H, s)
C5-A	3-хлор-6-(4-хлор-2-циклобутил-5-метил-феноксиметил)-піридазин 	4-хлор-2-циклобутил-5-метил-фенол Проміжна сполука A31	^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1.82-1.86 (1H, m), 1.98-2.16 (4H, m), 3.66-3.72 (5H, m), 5.35 (2H, s) , 6.70 (1H, s), 7.17 (1H, s), 7.56 (1H, d, J = 8), 7.65 (1H, d, J = 8)

Проміжна сполука	Систематична назва	Структурний елемент/проміжна сполука	Аналітичні дані
C6-A	3-хлор-6-(4-хлор-2-циклогексил-5-метил-феноксиметил)-піридазин 	4-хлор-2-циклогексил-5-метил-фенол Проміжна сполука A20	^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1.24-1.42 (7H, m), 1.82-1.83 (3H, m), 2.88-2.92 (1H, m), 5.38 (2H, s) , 6.72 (1H, s) , 7.15 (1H, s), 7.57 (1H, d, J = 8), 7.67 (1H, d, J = 8).
C7-A	3-хлор-6-[4-хлор-5-метил-2-(тетрагідро-піран-4-іл)-феноксиметил]-піридазин 	4-хлор-5-метил-2-(тетрагідро-піран-4-іл)-фенол Проміжна сполука A21	^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1.70-1.84 (4H, m), 2.30 (3H, s), 3.11-3.16 (1H, m), 3.48-3.54 (2H, m), 4.05-4.08 (2H, 5.40 (2H, s) , 6.75 (1H, s) , 7.57-7.62 (3H, m).
C8-A	3-(2-трет-бутил-4-хлор-5-метил-феноксиметил)-6-хлор-піридазин 	2-трет-бутил-4-хлор-5-метил-фенол CAS: 30894-16-7	^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1.37 (9H, s), 2.28 (3H, s), 5.43 (2H, s), 6.74 (1H, s), 7.24 (1H, s), 7.56 (1H, d, J = 8), 7.68 (1H, d, J = 8).
C9-A	2-[5-хлор-2-(6-хлор-піридазин-3-ілметокси)-4-метил-феніл]-2-метил-пропіонітрил 	2-(5-хлор-2-гідрокси-4-метил-феніл)-2-метил-пропіонітрил Проміжна сполука C9	MS (EI): m/z = 337.5 $[M+H]^+$

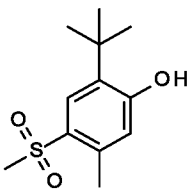
Наступні проміжні сполуки типу C були одержані за аналогією з Проміжною сполукою C2-A з комерційно доступного 3-хлор-6-хлорметил-піридазину (CAS: 120276-59-7) і відповідного фенольного структурного елемента, як показано в наступній Таблиці:

Проміжна сполука	Систематична назва	Структурний елемент/проміжна сполука	Аналітичні дані
C10-A	3-хлор-6-[[4-хлор-2-(2-метоксипіридин-3-іл)-5-метилфенокси]метил]-піридазин 	4-хлор-2-(2-метоксипіридин-3-іл)-5-метилфенол Проміжна сполука B53	MS (ESI, m/z): 376.1 $[M+H]^+$
C12-A	2-хлор-4-[(6-хлорпіридазин-3-іл)метокси]-5-фенілбензонітрил 	2-хлор-4-гідрокси-5-фенілбензонітрил Проміжна сполука B31	MS (ESI, m/z): 356.1 $[M+H]^+$
C13-A	4-трет-бутил-5-[(6-хлор-піридазин-3-іл)метокси]-2-метил-бензонітрил 	4-трет-бутил-5-гідрокси-2-метилбензонітрил Проміжна сполука A17	MS (ESI, m/z): 316.2 $[M+H]^+$
C14-A	2-хлор-4-[(6-хлорпіридазин-3-іл)метокси]-5-(5-цикло-пропілокси-2-фторфеніл)-бензонітрил 	2-хлор-5-(5-циклопропілокси-2-фторфеніл)-4-гідроксибензонітрил Проміжна сполука B95	MS (ESI, m/z): 430.1 $[M+H]^+$

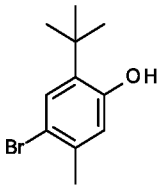
Проміжні сполуки D

Проміжна сполука D9:

2-трет-бутил-5-метил-4-метилсульфоніл-фенол

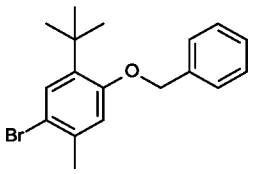


Стадія 1: 4-бромо-2-трет-бутил-5-метил-фенол



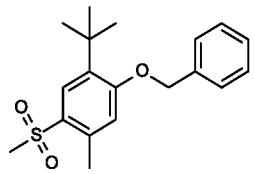
До розчину 2-трет-бутил-5-метилфенолу (1.0 г, CAS: 88-60-8) додали N-бромсукцинімід (1.19 г) і реакційну суміш перемішували протягом 15 г. Реакційну суміш потім влили в насичений розчин NH_4Cl і екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари висушили над Na_2SO_4 і сконцентрували під вакуумом. Залишок очистили за допомогою хроматографії (силікагель, 20 г, градієнт EtOAc в гептані) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (1.4 г, 93%) у вигляді жовтого масла. MS (ESI): m/z = 244.2 $[M+H]^+$.

Стадія 2: 1-Бензилокси-4-бромо-2-трет-бутил-5-метил-бензол



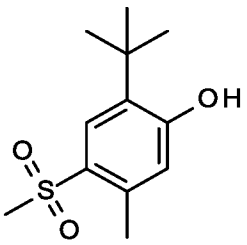
До розчину 4-бромо-2-трет-бутил-5-метил-фенолу (1.4 г, в ДМФ (15 мл) повільно додали NaH (302 мг, 55% в мінеральному маслі) і реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Потім додали бензилхлорид (765 мг, 696 мкл) і реакційну суміш перемішували протягом 2 г. Реакційну суміш влили в насичений розчин NH_4Cl і екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари висушили над Na_2SO_4 і сконцентрували під вакуумом з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (1.9 г, 97%) у вигляді білого порошку, який використовували на наступній реакційній стадії без додаткової характеризації.

Стадія 3: 1-Бензилокси-2-трет-бутил-5-метил-4-метилсульфоніл-бензол



До суміші 1-бензилокси-4-бромо-2-трет-бутил-5-метил-бензолу (1.9 г), L-проліну (525 мг і йодиду міді (I) (869 мг) в ДМФ (10 мл) додали гідроксид натрію (182 мг) і метансульфінат натрію (1.16 г) і реакційну суміш нагрівали до 135°C в закритій пробірці протягом 15 г. Реакційну суміш влили в насичений розчин NH_4Cl і екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари висушили над Na_2SO_4 і сконцентрували під вакуумом. Залишок очистили за допомогою хроматографії (силікагель, 20 г, 0% до 50% EtOAc в гептані) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (1.33 г, 69%) у вигляді білого осаду. MS (ESI): m/z = 331.13 $[M-H]^-$.

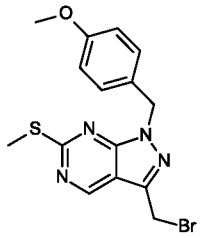
Стадія 4: 2-трет-бутил-5-метил-4-метилсульфоніл-фенол



До розчину 1-бензилокси-2-трет-бутил-5-метил-4-метилсульфоніл-бензолу (1.2 г) в суміші MeOH (100 мл) і EtOAc (100 мл) додали Pd(C) (10% на вугіллі, 200 мг) в атмосфері аргону. Реакційну пробірку потім відкачали і продули воднем і реакційну суміш перемішували протягом 18 г. Реакційну суміш відфільтрували через дикаліт і фільтрат сконцентрували під вакуумом з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (865 мг, 99%) у вигляді білого осаду. MS (ESI): m/z = 241.09 $[M-H]^-$.

Проміжна сполука D26-B:

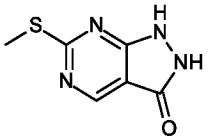
3-Бромометил-1-(4-метокси-бензил)-6-метилсульфаніл-1H-піразоло[3,4-d]піримідин



Стадія 1: 4-Гідразино-2-метилсульфаніл-піримідин-5-карбонової кислоти етиловий ефір

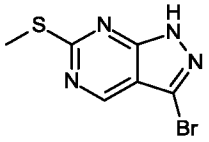
До розчину гідрат гідразину (6.28 мл) в етанолі (100 мл) додали по краплях розчин 4-хлор-2-метилсульфаніл-піримідин-5-карбонової кислоти етилового ефіру (10 г, CAS: 5909-24-0) в етанолі (250 мл) при 0°C і реакційну суміш перемішували при 25°C протягом 1 г. Всі летючі компоненти видалили при зниженому тиску з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (12.0 г) у вигляді сіро-білого осаду, який використовували на наступній реакційній стадії без додаткового очищення.MS (ESI): m/z = 229.5 $[M+H]^+$.

Стадія 2: 6-метилсульфаніл-1,2-дигідро-піразоло[3,4-d]піримідин-3-он



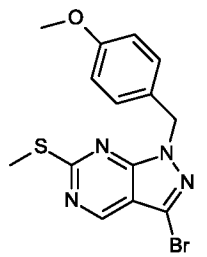
Розчин 4-гідразино-2-метилсульфаніл-піримідин-5-карбонової кислоти етилового ефіру (12.0 г) в 10% водному розчині KOH (300 мл) кип'ятили із зворотним холодильником протягом 15 хв. Реакційну суміш потім охолодили до 0°C і підкислили 25% водним AcOH. Одержаний преципітат відфільтрували, висушили при зниженому тиску і евапорували спільно з толуолом з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (6.3 г, 66%), у вигляді сіро-білого осаду.MS (ESI): m/z = 183.2 $[M+H]^+$.

Стадія 3: 3-бромо-6-метилсульфаніл-1H-піразоло[3,4-d]піримідин



Суміш 6-метилсульфаніл-1,2-дигідро-піразоло[3,4-d]піримідин-3-ону (4.5 г) і $POBr_3$ (21.21 г) нагрівали в закритій пробірці до 170°C протягом 8 г. Реакційну суміш охолодили до 25°C, розбавили водою і підлуговували 25% водним розчином амонію і потім екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, висушили над Na_2SO_4, відфільтрували і евапорували при зниженому тиску з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (2.41 г, 40%) у вигляді світло-коричневого осаду.MS (ESI): m/z = 245.1 $[M+H]^+$.

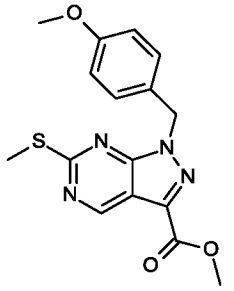
Стадія 4: 3-бромо-1-(4-метокси-бензил)-6-метилсульфаніл-1I-піразоло[3,4-d]піримідин



До розчину 3-бромо-6-метилсульфаніл-1H-піразоло[3,4-d]піримідину (3.6 г) в безводному ДМФ (100 мл) додали Cs_2CO_3 (7.16 г) при 25°C і реакційну суміш перемішували при 25°C протягом 15 хв. Потім 1-(хлорметил)-4-метокси-бензол (2.39 мл) додали по краплях при 25°C і реакційну суміш перемішували при 25°C протягом 16 г. Реакційну суміш відфільтрували і фільтрат розбавили водою і екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти висушили над Na_2SO_4, відфільтрували і евапорували при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою

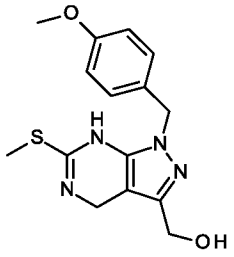
колонкової хроматографії через силікагель (3-6% EtOAc в гексані) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (4 г, 75%), у вигляді сіро-білого осаду.MS (ESI): m/z = 367.1 $[M+H]^+$.

Стадія 5: 1-(4-метокси-бензил)-6-метилсульфаніл-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-3-карбонової кислоти метиловий ефір



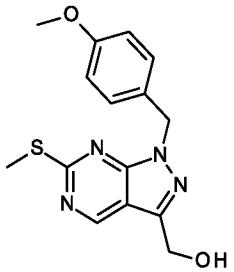
До розчину 3-бромо-1-(4-метокси-бензил)-6-метилсульфаніл-1H-піразоло[3,4-d]піримідину (2.0 г) в суміші безводного ДМФ (30 мл) і MeOH (25 мл) додали $Pd(OAc)_2$ (98 мг), DPPP (135 мг) з подальшим Et_3N (2.34 мл) при 25°C. Реакційну суміш перемішували в атмосфері монооксиду вуглецю при 70 фунт/кв.дюйм і при 70°C протягом 16 г. Реакційну суміш відфільтрували через целіт і розчинник евапорували при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії через силікагель (15-20% EtOAc в гексані) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (1.38 г, 73%), у вигляді сіро-білого осаду.MS (ESI): m/z = 345.3 $[M+H]^+$.

Стадія 6: [1-(4-метокси-бензил)-6-метилсульфаніл-4,7-дигідро-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-3-іл]-метанол



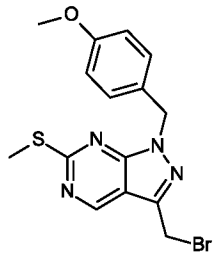
Суспензію $NaBH_4$ (2.64 г) і $CaCl_2$ (3.87 г) в суміші ТГФ (90 мл) і EtOH (90 мл) охолодили до 0°C і розчин -(4-метокси-бензил)-6-метилсульфаніл-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-3-карбонової кислоти метилового ефіру (3.0 г) в безводному ТГФ (60 мл) додали по краплях. Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 2 г і потім погасили повільним додаванням води при 0°C, з подальшим розведенням за допомогою EtOAc. Органічний шар розділили і водний шар екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, висушили над Na_2SO_4, відфільтрували і евапорували з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (2.67 г, 97%), у вигляді сіро-білого осаду.MS (ESI): m/z = 319.2 $[M+H]^+$.

Стадія 7: [1-(4-метокси-бензил)-6-метилсульфаніл-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-3-іл]-метанол



Суспензію [1-(4-метокси-бензил)-6-метилсульфаніл-4,7-дигідро-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-3-іл]-метанолу (2.67 г) і хлоранілу (2.064 г) в безводному толуолі (100 мл) кип'ятили із зворотним холодильником протягом 2 г. Реакційну суміш охолодили до 25°C і додали EtOAc і воду. Органічний шар розділили, промили сольовим розчином, висушили над Na_2SO_4 і евапорували при зниженому тиску. Одержаний залишок очистили шляхом колонкової хроматографії через силікагель (50-70% EtOAc в гексані) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (2.2 г, 83%), у вигляді сіро-білого осаду.MS (ESI): m/z = 317.0 $[M+H]^+$.

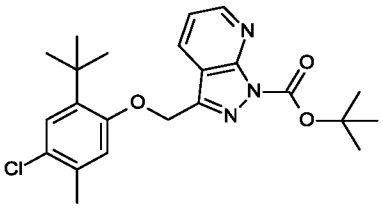
Стадія 8: 3-Бромометил-1-(4-метокси-бензил)-6-метилсульфаніл-1H-піразоло[3,4-d]піримідин



До розчину [1-(4-метокси-бензил)-6-метилсульфаніл-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-3-іл]-метанолу (1.5 г) в безводному ацетонітрилі (100 мл) додали PBr_3 (0.586 мл) по краплях при 25°C і реакційну суміш перемішували при 25°C протягом 2 г. Суміш розбавили EtOAc і промили насиченим водним розчином $NaHCO_3$ і сольовим розчином. Органічний шар висушили над Na_2SO_4, відфільтрували і евапорували при зниженому тиску. Одержаний залишок очистили шляхом колонкової хроматографії через силікагель (10-14% EtOAc в гексані) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (1.26 г, 70%), у вигляді сіро-білого осаду.MS (ESI): m/z = 381.0 $[M+H]^+$.

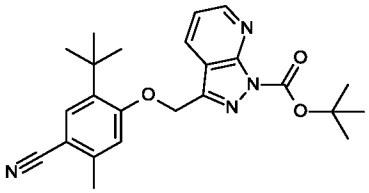
Проміжна сполука D3-A:

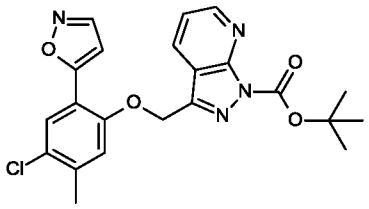
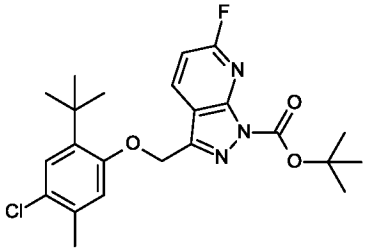
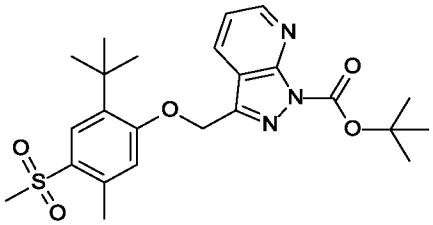
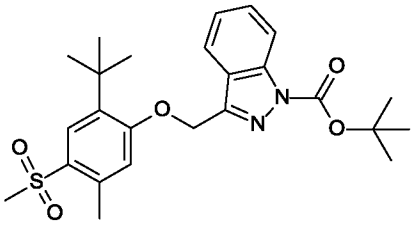
Трет-бутил 3-[(2-трет-бутил-4-хлор-5-метил-фенокси)метил]піразоло[3,4-b]піридин-1-карбоксилат

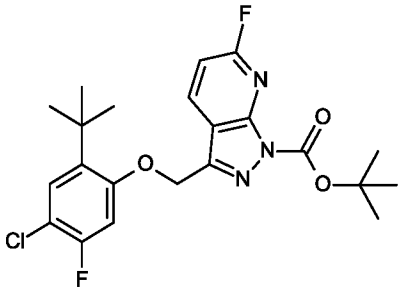
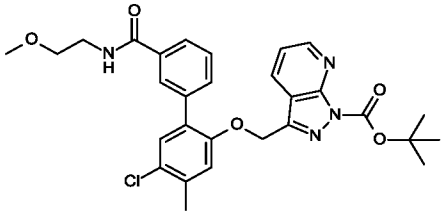
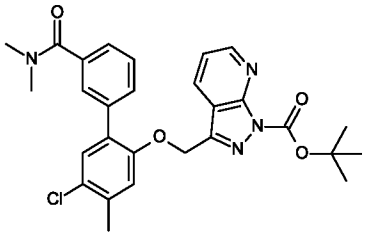
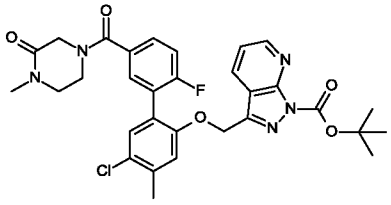
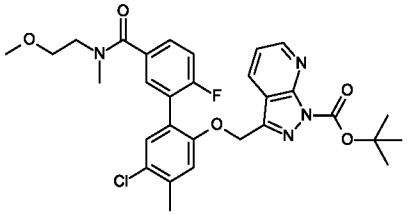


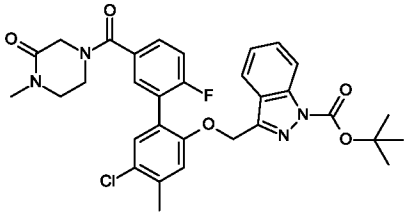
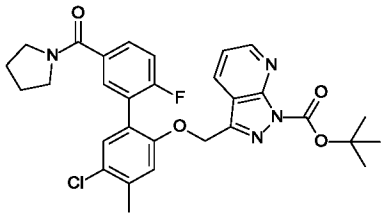
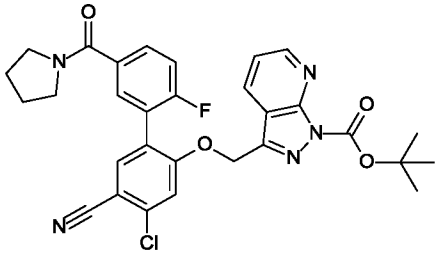
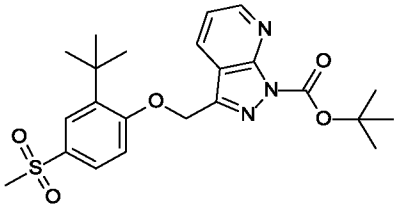
Суспензію 2-трет-бутил-4-хлор-5-метил-фенолу (61.0 мг, CAS: 30894-16-7), трет-бутил 3-(бромометил)піразоло[3,4-b]піридин-1-карбоксилату (95.8 мг, CAS: 174180-76-8, одержного відповідно до WO200876223A1) і карбонату калію (106 мг) в ацетоні (2.5 мл) нагрівали до 50°C протягом 3 г. Ацетон видалили під вакуумом і залишок розбавили насиченим розчином NH_4Cl. Суміш екстрагували EtOAc і об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, висушили над Na_2SO_4 і евапорували. Залишок очистили за допомогою хроматографії (20 г силікагель; гептан/EtOAc 90:10 - 75:25) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді білого осаду (89 мг, 67%). MS (ESI): m/z = 428.4 $[M-H]^-$.

Наступні проміжні сполуки були синтезовані з відповідних структурних елементів за аналогією з Проміжною сполукою D3-A:

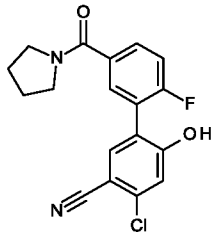
Проміж. Спол.	Систематична назва	Структурні елементи	MS, m/z
D4-A	трет-бутил 3-[(2-трет-бутил-4-ціано-5-метил-фенокси)метил]піразоло[3,4-b]піридин-1-карбоксилат 	трет-бутил 3-(бромометил)піразоло[3,4-b]піридин-1-карбоксилат (CAS: 174180-76-8) і Проміжна сполука A16	321.2 $[M-CO_2tBu+H]^+$

Проміж. Спол.	Систематична назва	Структурні елементи	MS, m/z
D5-A	трет-бутил 3-[(4-хлор-2-ізоксазол-5-іл-5-метил-фенокси)метил]піразоло[3,4-b]піридин-  1-карбоксилат	трет-бутил 3-(бромометил)піразоло[3,4-b]піридин-1-карбоксилат (CAS: 174180-76-8) і 4-хлор-2-(5-ізоксазоліл)-5-метилфенол (CAS: 213690-32-5)	441.3 $[M+H]^+$
D6-A	трет-бутил 3-[(2-трет-бутил-4-хлор-5-метил-фенокси)метил]-6-фтор-піразоло[3,4-b]піридин-1-  карбоксилат	трет-бутил 3-(бромометил)-6-фтор-піразоло[3,4-b]піридин-1-карбоксилат (CAS: 920036-30-2, одержаний відповідно до J. Med. Chem.2008, 51, 6503-6511) і 2-трет-бутил-4-хлор-5-метил-фенол (CAS: 30894-16-7)	348.2 $[M-CO_2tBu+H]^+$
D9-A	трет-бутил 3-[(2-трет-бутил-5-метил-4-метилсульфоніл-фенокси)метил]піразоло[3,4-b]піридин-1-карбоксилат 	трет-бутил 3-(бромометил)піразоло[3,4-b]піридин-1-карбоксилат (CAS: 174180-76-8) і Проміжна сполука D9	474.3 $[M+H]^+$
D10-A	трет-бутил 3-[(2-трет-бутил-5-метил-4-метилсульфоніл-фенокси)метил]індазол-1-карбоксилат 	трет-бутил 3-(бромометил)-1H-індазол-1-карбоксилат (CAS 174180-42-8) і Проміжна сполука D9	373.2 $[M-CO_2tBu+H]^+$

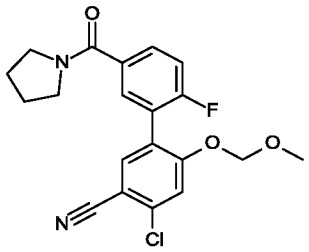
Проміж. Спол.	Систематична назва	Структурні елементи	MS, m/z
D12-A	трет-бутил 3-[(2-трет-бутил-4-хлор-5-фтор-фенокси)метил]-6-фтор-піразоло[3,4-b]піридин-1-карбоксилат 	трет-бутил 3-(бромометил)-6-фтор-піразоло[3,4-b]піридин-1-карбоксилат (CAS: 920036-30-2) і Проміжна сполука A2	450.2 $[M-H]^-$
D16-A	трет-бутил 3-[[4-хлор-2-[3-(2-метоксіетилкарбамоїл)феніл]-5-метил-фенокси]метил]піразоло[3,4-b]піридин-1-карбоксилат 	трет-бутил 3-(бромометил)піразоло[3,4-b]піридин-1-карбоксилат (CAS: 174180-76-8) і Проміжна сполука B17	451.2 $[M+H]^+$
D18-A	трет-бутил 3-[[4-хлор-2-[3-(диметилкарбамоїл)феніл]-5-метил-фенокси]метил]піразоло[3,4-b]піридин-1-карбоксилат 	трет-бутил 3-(бромометил)піразоло[3,4-b]піридин-1-карбоксилат (CAS: 174180-76-8) і Проміжна сполука B12	421.2 $[M+H]^+$
D39-A	трет-бутил 3-[[4-хлор-2-[2-фтор-5-(4-метил-3-оксо-піперазин-1-карбоніл)феніл]-5-метил-фенокси]метил]піразоло[3,4-b]піридин-1-карбоксилат 	трет-бутил 3-(бромометил)піразоло[3,4-b]піридин-1-карбоксилат (CAS: 174180-76-8) і Проміжна сполука B65	508.2 $[M-CO_2tBu+H]^+$
D40-A	трет-бутил 3-[[4-хлор-2-[2-фтор-5-[2-метоксіетил(метил)карбамоїл]-феніл]-5-метил-фенокси]метил]піразоло[3,4-b]піридин-1-карбоксилат 	трет-бутил 3-(бромометил)піразоло[3,4-b]піридин-1-карбоксилат (CAS: 174180-76-8) і Проміжна сполука B73	584.3 $[M+H]^+$

Проміж. Спол.	Систематична назва	Структурні елементи	MS, m/z
D41-A	трет-бутил 3-[[4-хлор-2-[2-фтор-5-(4-метил-3-оксо-піперазин-1-карбоніл)феніл]-5-метил-фенокси]метил]індазол-1-карбоксилат 	трет-бутил 3-(бромометил)-1H-індазол-1-карбоксилат (CAS 174180-42-8) і Проміжна сполука B65	507.2 [M-CO_2tBu+H]$^+$
D42-A	трет-бутил 3-[[4-хлор-2-[2-фтор-5-(піролідин-1-карбоніл)феніл]-5-метил-фенокси]метил]піразоло[3,4-b]піридин-1-карбоксилат 	трет-бутил 3-(бромометил)піразоло[3,4-b]піридин-1-карбоксилат (CAS: 174180-76-8) і Проміжна сполука B62	565.2 [M+H]$^+$
D43-A	трет-бутил 3-[[5-хлор-4-ціано-2-[2-фтор-5-(піролідин-1-карбоніл)феніл]фенокси]метил] піразоло[3,4-b]піридин-1-карбоксилат 	трет-бутил 3-(бромометил)піразоло[3,4-b]піридин-1-карбоксилат (CAS: 174180-76-8) і Проміжна сполука D43	576.18 [M+H]$^+$
D45-A	трет-бутил 3-[(2-трет-бутил-4-метилсульфоніл-фенокси)метил]піразоло[3,4-b]піридин-1-карбоксилат 	трет-бутил 3-(бромометил)піразоло[3,4-b]піридин-1-карбоксилат (CAS: 174180-76-8) і Проміжна сполука A15	360.1 [M-CO_2tBu+H]$^+$

Проміжна сполука D43:
2-хлор-5-[2-фтор-5-(піролідин-1-карбоніл)феніл]-4-гідрокси-бензонітрил

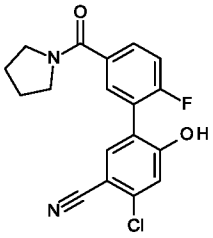


Стадія 1: 2-хлор-5-[2-фтор-5-(піролідин-1-карбоніл)феніл]-4-(метоксиметокси) бензонітрил



Сполуку, зазначену в заголовку, одержали за аналогією з Проміжною сполукою B31, Стадія 3, з 5-бромо-2-хлор-4-метоксиметокси-бензонітрилу (проміжна сполука B31, Стадія 2) (80 мг) і (2-фтор-5-(піролідин-1-карбоніл)феніл)боронової кислоти (82.3 мг, CAS: 874289-42-6) і одержали у вигляді білої піни (60 мг, 52%). MS (ESI): m/z = 389.2 $[M+H]^+$.

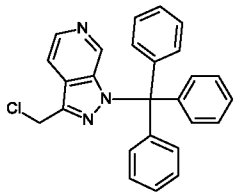
Стадія 2: 2-хлор-5-[2-фтор-5-(піролідин-1-карбоніл)феніл]-4-гідрокси-бензонітрил



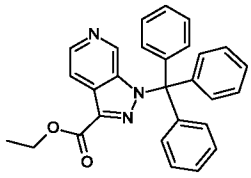
До суспензії 4-хлор-2'-фтор-6-(метоксиметокси)-5'-(піролідин-1-карбоніл)-[1,1'-біфеніл]-3-карбонітрилу (50 мг) в діоксані (3 мл) додали 4M HCl в діоксані (257 мкл) по краплях протягом періоду 2 хвилин при кімнатній температурі. Одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г. Потім знову 4M HCl в діоксані (129 мкл) додали і перемішування продовжили протягом 5 г. Реакційну суміш евапорували насухо і залишок очистили перекристалізацією з ДХМ і гептану з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (40 мг, 88%) у вигляді білого осаду. MS (ESI): m/z = 386.2 $[M+CH_3CN+H]^+$.

Проміжна сполука D44-B:

3-(Хлорметил)-1-тритилпіразоло[3,4-c]піридин

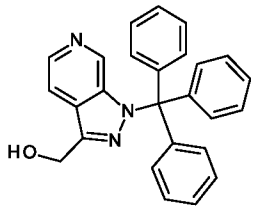


Стадія 1: Етил 1-тритилпіразоло[3,4-c]піридин-3-карбоксилат



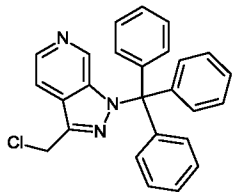
В 20 мл круглодонній колбі, етил 1H-піразоло[3,4-c]піридин-3-карбоксилат (CAS: 1053656-33-9, 500 мг) об'єднали з ДМФ (3 мл). Триетиламін (397 мг) додали з одержанням світло-коричневого розчину. Суміш охолодили при 0°C і потім повільно додали [хлор(дифеніл)метил]-бензол (802 мг). Реакційну суміш перемішували протягом 4 г. Реакційну суміш влили в 20 мл етилацетат і органічний розчин промили за допомогою H_2O (2 x 10 мл). Водні шари знову екстрагували етилацетатом. Органічні шари об'єднали, висушили над Na_2SO_4 і сконцентрували під вакуумом. Залишковий ДМФ видалили шляхом додавання толуолу з подальшою евапорацією під вакуумом. Неочищену речовину очистили за допомогою флеш-хроматографії (силікагель, 20 г, градієнт від 0% до 60% етилацетату в гептані) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді безбарвної піни (700 мг). MS (m/z): 434.18 $[M+H]^+$.

Стадія 2: (1-Тритилпіразоло[3,4-c]піридин-3-іл)метанол



В 20 мл круглодонній колбі, етил 1-тритил-1H-піразоло[3,4-c]піридин-3-карбоксилат (700 мг) об'єднали з CH_2Cl_2 (3 мл) і потім охолодили до -78°C. Розчин гідриду діізобутилалюмінію (1 M в CH_2CL_2, 3.2 мл) повільно додали і суміш залишили перемішуватися при -78°C протягом 2 г. Реакційну суміш влили в 20 мл етилацетат і розчин сегнетової солі (10 мл) і екстрагували етилацетатом (2 x 10 мл). Органічні шари об'єднали, висушили над Na_2SO_4 і сконцентрували під вакуумом з одержанням білої піни (500 мг), яку використовували без додаткового очищення. MS (m/z): 392.17 $[M+H]^+$.

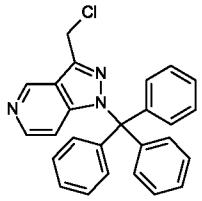
Стадія 3: 3-(Хлорметил)-1-тритилпіразоло[3,4-c]піридин



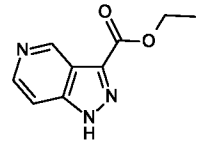
В 20 мл круглодонній колбі, (1-тритил-1H-піразоло[3,4-c]піридин-3-іл)метанол (55 мг об'єднали з CH_2Cl_2 (3 мл) і суміш охолодили до 0°C. Тіонілхлорид (20.4 мкл) потім додали по краплях. Льодяну ванну забрали і реакційну суміш залишили перемішуватися при кімнатній температурі протягом 1 г. Реакційну суміш погасили водним розчином бікарбонату натрію і органічний шар розділили, промили сольовим розчином і висушили над Na_2SO_4. Розчин сконцентрували під вакуумом з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді безбарвної піни (53 мг). MS (m/z): 410.14 $[M+H]^+$.

Проміжна сполука D54-B

3-(Хлорметил)-1-тритилпіразоло[4,3-c]піридин

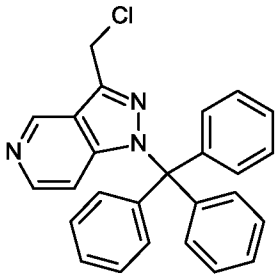


Стадія 1: Етил 1H-піразоло[4,3-c]піридин-3-карбоксилат



В атмосфері аргону, тіонілхлорид (241 мг, 147 мкл) додали в розчин 1H-піразоло[4,3-c]піридин-3-карбонової кислоти (300 мг, CAS: 932702-11-9) в етанолі (20 мл). Суміш потім нагрівали при кипінні і залишили перемішуватися протягом 2 годин. Суміш охолодили до кімнатної температури і погасили насиченим розчином Na_2CO_3. Водний шар екстрагували двічі за допомогою етилацетату (80 мл). Органічні шари промили один раз сольовим розчином, висушили над Na_2SO_4, відфільтрували, евапорували і висушили в глибокому вакуумі з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді світло-жовтого порошку (228 мг, 62%). MS (m/z): 192.1 $[M+H]^+$.

Стадії 2 - 4: 3-(Хлорметил)-1-тритилпіразоло[4,3-c]піридин

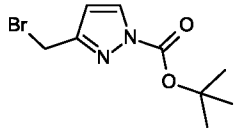


Цей матеріал одержали у вигляді осаду в точній відповідності з Проміжною сполукою D44-B, Стадії 1–3, з етил1H-піразоло[4,3-c]піридин-3-карбоксилату (одержаного вище на стадії 1) спочатку тритилуванням, потім відновленням до гідроксиметильної похідної, і, на закінчення хлоруванням. MS (m/z): 410.2 $[M+H]^+$.

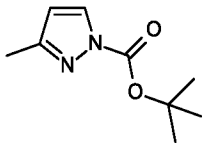
Проміжні сполуки F

Проміжна сполука F1:

трет-бутил 3-(бромометил)піразол-1-карбоксилат

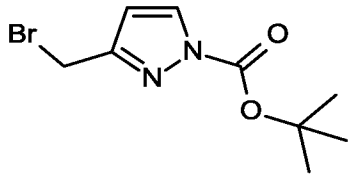


Стадія 1: трет-бутил 3-метилпіразол-1-карбоксилат



До розчину 3-метил-1H-піразолу (500 мг) в ацетонітрилі (10 мл) додали ди-трет-бутил дикарбонат (1.59 г, 1.7 мл) і DMAP (74.4 мг) при 0°C. Суміші дали нагрітися до КТ і перемішували протягом 2 г. Потім EtOAc додали і суміш промили 0.1 н HCl, насиченим розчином $NaHCO_3$ і сольовим розчином, висушили над Na_2SO_4 і евапорували. Неочищений продукт (що містить ~15% трет-бутил 5-метилпіразол-1-карбоксилату) використовували на наступній реакційній стадії без додаткового очищення.

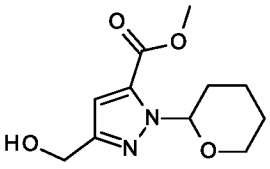
Стадія 2: трет-бутил 3-(бромометил)піразол-1-карбоксилат



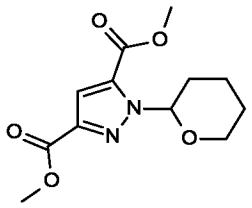
Суміш трет-бутил 3-метилпіразол-1-карбоксилату (1.24 г), NBS (1.7 г) і бензоїлпероксиду (308 мг) в CCl_4 (50 мл) нагрівали до кипіння протягом 4 г. Суміш потім охолодили до 0°C, відфільтрували і евапорували. Залишок очистили за допомогою колоночної хроматографії (100 г SiO_2, н-гептан/EtOAc 100/0 до 90/10) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (481 мг, 27%) у вигляді безбарвного масла. MS (ESI): m/z = 161.0 $[M-CO_2tBu+H]^+$.

Проміжна сполука F3:

Метил 5-(гідроксиметил)-2-тетрагідропіран-2-іл-піразол-3-карбоксилат

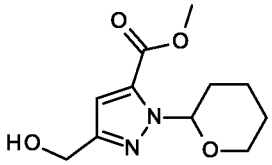


Стадія 1: Диметил 1-тетрагідропіран-2-ілпіразол-3,5-дикарбоксилат



ТФО (74.0 мг, 50 мкл) додали до суспензії диметил 1H-піразол-3,5-дикарбоксилату (1.546 г, CAS: 4077-76-3) в толуолі (15 мл) і суміш нагріли до 80 °C. Потім, 3,4-дигідро-2H-піран (828 мг, 900 мкл) додали і реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом ночі. Суміш охолодили до КТ і розчинник евапорували. Залишок розчинили в воді і екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, висушили над Na_2SO_4, відфільтрували і евапорували. Залишок очистили за допомогою хроматографії (50 г силікагель; гептан/EtOAc 100/0 до 50/50) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (1.95 г, 87%) у вигляді білого осаду. MS (ESI): m/z = 185.1 $[M-THP+H]^+$.

Стадія 2:Метил 5-(гідроксиметил)-2-тетрагідропіран-2-іл-піразол-3-карбоксилат

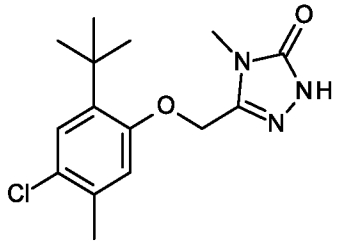


До розчину диметил 1-тетрагідропіран-2-ілпіразол-3,5-дикарбоксилату (1.95 г) в суміші ТГФ (40 мл) і діетилового ефіру (80 мл) додали 1M розчин DIBAL-H в толуолі (16.0 мл) по краплях при -78°C і суміш перемішували протягом 3 г при -78°C. Потім додаткову кількість DIBAL-H 1 M в толуолі (8 мл) додали і суміш перемішували протягом додаткової години. Суміш нагрівали до 0°C і воду (15 мл) додали по краплях. Білу суспензію евапорували і залишений білий залишок суспендували в MeOH (120 мл), продули CO_2 (газ) протягом 10 хв і потім кип'ятили протягом 5.5 г. Суміш відфільтрували і фільтрат сконцентрували. Залишений матеріал очистили шляхом хроматографії (50 г силікагель, гептан/EtOAc 100/0 до 1/2) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (810 мг, 47%) у вигляді білого осаду. MS (ESI): m/z = 157.0 $[M-THP+H]^+$.

Приклади A: Триазолони, де $R_A \neq$ арил

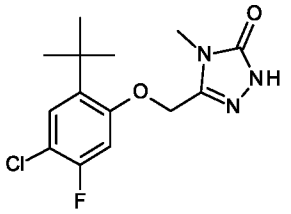
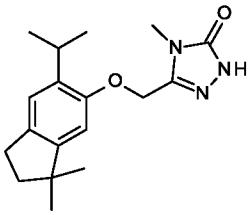
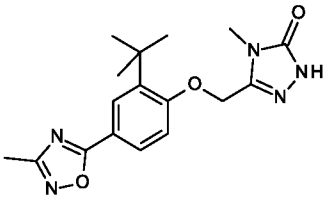
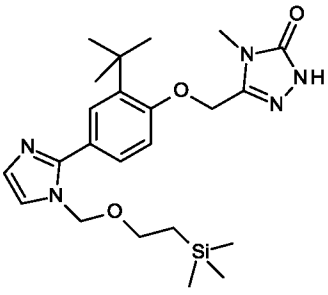
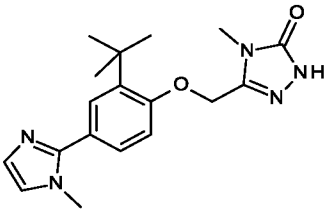
Приклад A1:

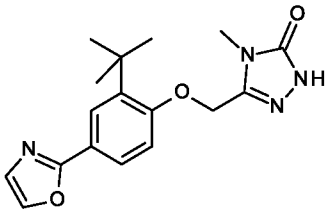
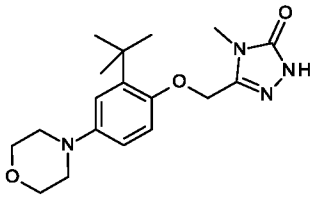
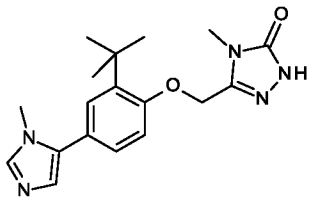
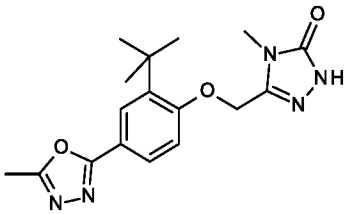
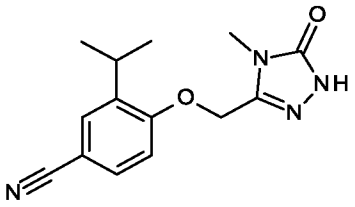
3-[(2-трет-бутил-4-хлор-5-метилфенокси)метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он

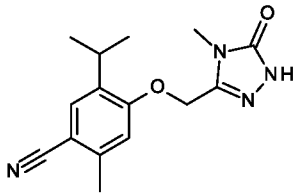
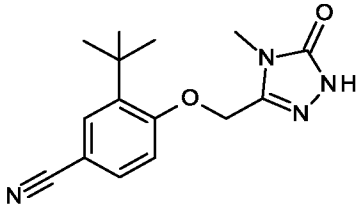
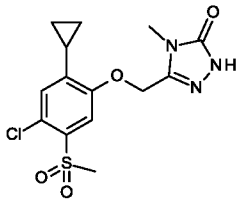
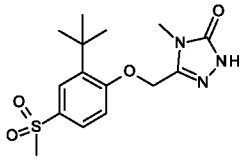
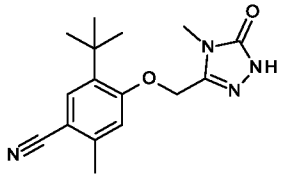


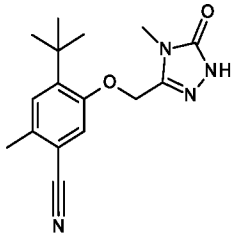
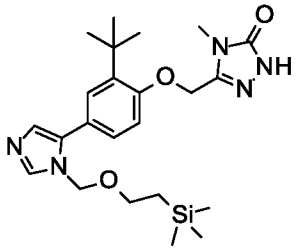
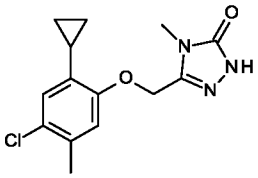
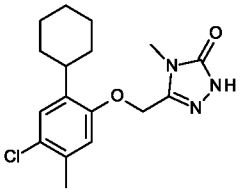
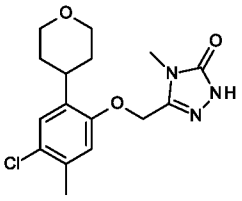
2-(трет-бутил)-4-хлор-5-метилфенол (CAS: 30894-16-7, 250 мг), 3-(хлорметил)-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (CAS: 1338226-21-3; 279 мг), карбонат калію (348 мг) і йодид калію (20.9 мг) об'єднали в ацетоні (10.0 мл) при кімнатній температурі в атмосфері аргону. Суміш потім нагрівали при кипінні протягом 3 годин і потім підтримували при кімнатній температурі протягом додаткових 16 годин. ТШХ показала відсутність вихідної сполуки в цей час. Реакційну суміш потім влили в воду з льодом і водний шар екстрагували двічі за допомогою етилацетату. Органічні шари промили один раз сольовим розчином, висушили над Na_2SO_4, відфільтрували і евапорували. Неочищену речовину очистили за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі з 0% до 70% етилацетату в гептані в якості елюента з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді безбарвного осаду (60 мг). MS (m/z): 310.2 $[MH]^+$.

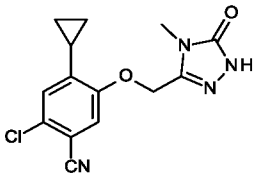
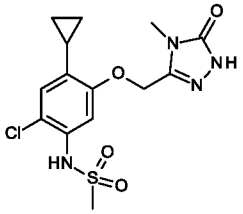
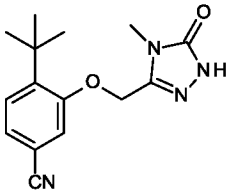
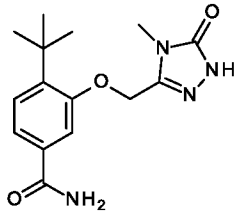
Наступні приклади були синтезовані з відповідних структурних елементів/проміжних сполук і відомого 3-(хлорметил)-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-ону за аналогією з прикладом A1:

Пр.	Систематична назва	Структурний елемент/проміжна сполука	MS, m/z
A2	3-[(2-трет-бутил-4-хлор-5-фторфенокси)метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он 	Проміжна сполука A1	314.2 $[M+H]^+$
A3	3-[(3,3-диметил-6-пропан-2-іл-1,2-дигідроінден-5-іл)оксиметил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он 	6-ізопропіл-3,3-диметил-2,3-дигідро-1H-інден-5-ол CAS: 1588508-77-3 одержаний відповідно до WO2014048865	316.2 $[M+H]^+$
A4	3-[[2-трет-бутил-4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)феноксі]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он 	2-трет-бутил-4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)фенол Проміжна сполука A4	344.2 $[M+H]^+$
A5	3-[[2-трет-бутил-4-[1-(2-триметилсилілетоксиметил)імідазол-2-іл]феноксі]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он 	2-трет-бутил-4-[1-(2-триметилсилілетоксиметил)-імідазол-2-іл]фенол Проміжна сполука A5	457.9 $[M+H]^+$
A6	3-[[2-трет-бутил-4-(1-метилімідазол-2-іл)феноксі]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он 	2-трет-бутил-4-(1-метилімідазол-2-іл)фенол Проміжна сполука A6	342.0 $[M+H]^+$

Пр.	Систематична назва	Структурний елемент/проміжна сполука	MS, m/z
A7	3-[[2-трет-бутил-4-(1,3-оксазол-2-іл)фенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он 	2-трет-бутил-4-(1,3-оксазол-2-іл)фенол Проміжна сполука A7	329.0 $[M+H]^+$
A8	3-[(2-трет-бутил-4-морфолін-4-ілфенокси)метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он 	2-трет-бутил-4-морфолін-4-іл фенол Проміжна сполука A8	347.0 $[M+H]^+$
A9	3-[[2-трет-бутил-4-(3-метилімідазол-4-іл)фенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он 	2-трет-бутил-4-(3-метилімідазол-4-іл)фенол Проміжна сполука A9	342.0 $[M+H]^+$
A10	3-[[2-трет-бутил-4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он 	2-трет-бутил-4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенол Проміжна сполука A10	344.1 $[M+H]^+$
A11	4-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]-3-пропан-2-ілбензонітрил 	4-гідрокси-3-пропан-2-іл бензонітрил CAS: 46057-54-9 Одержаний з 2-ізопропілфенолу відповідно до WO2005023762	271.12 $[M-H]^-$

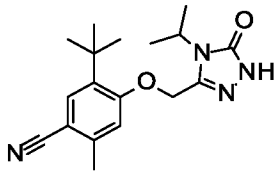
Пр.	Систематична назва	Структурний елемент/проміжна сполука	MS, m/z
A12	2-метил-4-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]-5-пропан-2-ілбензонітрил 	4-гідрокси-6-метил-3-пропан-2-ілбензонітрил CAS: 858026-56-9 Одержаний з 2-ізопропіл-5-метилфенолу відповідно до WO2005023762	285.14 $[M-H]^-$
A13	3-трет-бутил-4-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]бензонітрил 	3-трет-бутил-4-гідроксибензонітрил CAS: 4910-04-7	287.15 $[M+H]^+$
A14	3-[(4-хлор-2-циклопропіл-5-метилсульфонілфенокси)метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он 	4-хлор-2-циклопропіл-5-метилсульфонілфенол Проміжна сполука A14	358.06 $[M+H]^+$ and 375.09 $[M+NH_4]^+$
A15	3-[(2-трет-бутил-4-метилсульфонілфенокси)метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он 	2-трет-бутил-4-метилсульфонілфенол Проміжна сполука A15	340.13 $[M+H]^+$
A16	5-трет-бутил-2-метил-4-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]бензонітрил 	5-трет-бутил-4-гідрокси-2-метилбензонітрил Проміжна сполука A16	301.17 $[M+H]^+$

Пр.	Систематична назва	Структурний елемент/проміжна сполука	MS, m/z
A17	4-трет-бутил-2-метил-5-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]бензонітрил 	4-трет-бутил-5-гідрокси-2-метилбензонітрил Проміжна сполука A17	301.17 $[M+H]^+$.
A18	3-[[2-трет-бутил-4-[3-(2-триметилсиліл-етоксиметил)імідазол-4-іл]фенокси]-метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он 	2-трет-бутил-4-[3-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-3H-імідазол-4-іл]-фенол Проміжна сполука A18	458.10 $[M+H]^+$
A19	3-[(4-хлор-2-циклопропіл-5-метилфенокси)метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он 	4-хлор-2-циклопропіл-5-метилфенол Проміжна сполука A19	294.0 $[M+H]^+$
A20	3-[(4-хлор-2-циклогексил-5-метилфенокси)метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он 	4-хлор-2-циклогексил-5-метилфенол Проміжна сполука A20	336.0 $[M+H]^+$
A21	3-[[4-хлор-5-метил-2-(оксан-4-іл)фенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он 	4-хлор-5-метил-2-(оксан-4-іл)фенол Проміжна сполука A21	338.0 $[M+H]^+$

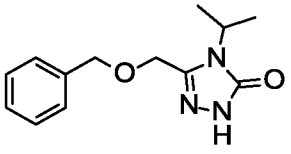
Пр.	Систематична назва	Структурний елемент/проміжна сполука	MS, m/z
A22	2-хлор-4-циклопропіл-5-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]бензонітрил 	2-хлор-4-циклопропіл-5-гідрокси-бензонітрил Проміжна сполука A22	305.0 $[M+H]^+$
A23	N-[2-хлор-4-циклопропіл-5-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]метансульфонамід 	N-(2-хлор-4-циклопропіл-5-гідроксифеніл)метан сульфонамід Проміжна сполука A23	373.0 $[M+H]^+$
A24	4-трет-бутил-3-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]бензонітрил 	4-трет-бутил-3-гідроксибензонітрил Проміжна сполука A24	287.0 $[M+H]^+$
A25	4-трет-бутил-3-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]бензамід 	4-трет-бутил-3-гідроксибензамід Проміжна сполука A25	305.6 $[M+H]^+$

Приклад A26

5-трет-бутил-2-метил-4-[(5-оксо-4-пропан-2-іл-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]бензонітрил

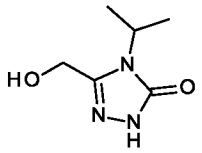


Стадія 1: 3-(Бензилоксиметил)-4-ізопропіл-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он



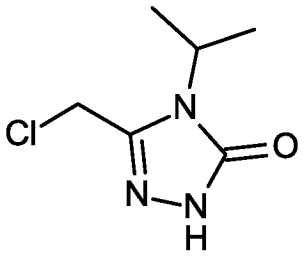
До суспензії N-ізопропілгідразинкарбоксаміду гідрохлориду (CAS: 35578-82-6, 1.0 г) в ТГФ (12.5 мл) додали 2-(бензилокси)ацетилхлорид (1.2 г) і суміш охолодили до 0°C. До зазначеної суміші потім додали по краплях 5M водн. гідроксид натрію (2.67 мл) протягом 3 хвилин і реакційну суміш ретельно перемішали при кімнатній температурі протягом 2.5 годин. Потім NUA видалили евапорацією під вакуумом. Залишену коричневу в'язку суспензію обробили 2M водним гідроксидом натрію (6.51 мл) і нагріли до 95°C (температура масляної бані) протягом 16 годин. Після охолодження, каламутний розчин довели до pH 4 з використанням 25% водн. HCl. Етилацетат додали і шари розділили. Водний шар екстрагували двічі за допомогою етилацетату. Органічні шари промили сольовим розчином, висушили над $MgSO_4$, відфільтрували, обробили силікагелем і евапорували. Залишок очистили за допомогою хроматографії на силікагелі при градієнті н-гептану в етилацетаті (100/0 до 0/100) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (0.705 г). MS (m/z): 248.14 $[M+H]^+$

Стадія 2: 3-(гідроксиметил)-4-пропан-2-іл-1H-1,2,4-триазол-5-он



До розчину 3-(бензилоксиметил)-4-ізопропіл-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-ону (0.70 г) в етанолі (12 мл) в атмосфері аргону додали гідроксид паладію на вугіллі (20%, 298 мг) і реакційну суміш перемішували в атмосфері водню при кімнатній температурі і 0.5 тиску протягом18 годин. Реакційну суміш потім відфільтрували і осад промили етанолом (10 мл). Фільтрат евапорували з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді безбарвного осаду (0.391 г). MS (m/z): 157.0 $[M]^+$.

Стадія 3: 3-(Хлорметил)-4-пропан-2-іл-1H-1,2,4-триазол-5-он



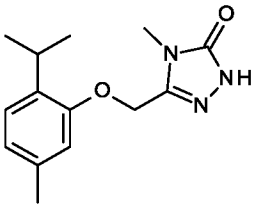
До суспензії 3-(гідроксиметил)-4-ізопропіл-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-ону (0.30 г) в ацетонітрилі (6 мл) додали тіонілхлорид (261 мг) і суспензія швидко перетворилася в розчин. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш евапорували і залишок двічі обробили толуолом і евапорували знову для видалення залишеного тіонілхлориду. Залишок сіро-білого осаду тритурували з н-гептаном в ультразвуковій ванні. Суспензію потім відфільтрували, промили н-гептаном і осад висушили під вакуумом з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (0.37 г), у вигляді безбарвного осаду. MS (m/z): 175.0 $[M]^+$.

Стадія 4: 5-трет-бутил-2-метил-4-[(5-оксо-4-пропан-2-іл-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]бензонітрил

Цю сполуку одержали за аналогією з прикладом 1 з 3-(хлорметил)-4-пропан-2-іл-1H-1,2,4-триазол-5-ону і 5-трет-бутил-4-гідрокси-2-метилбензонітрилу (проміжна сполука A16) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку у вигляді світло-коричневого осаду. MS (m/z): 329.20 $[M+H]^+$.

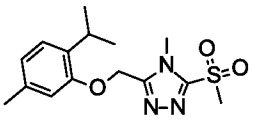
Приклад A27:

4-метил-3-[(5-метил-2-пропан-2-ілфенокси)метил]-1H-1,2,4-триазол-5-



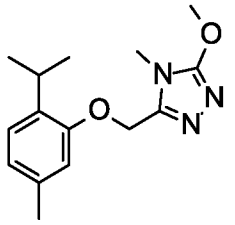
он

Стадія 1: 4-метил-3-[(5-метил-2-пропан-2-ілфенокси)метил]-5-метилсульфоніл-1,2,4-триазол



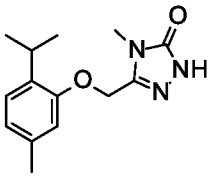
До розчину 2-ізопропіл-5-метилфенолу (300мг, CAS: 89-83-8) в ацетоні (20 мл) додали K_2CO_3 (387 мг) і 3-(йодометил)-4-метил-5-(метилсульфоніл)-4H-1,2,4-триазол (783 мг, CAS: 1068603-49-5, одержаний відповідно до WO2008119662). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 60°C і потім екстрагували водою (150 мл) і EtOAc (150 мл). Органічний шар промили водою (150 мл), висушили над Na_2SO_4, відфільтрували і евапорували. Неочищену речовину очистили шляхом колоночної хроматографії (градієнт з точністю до 50% EtOAc в ДХМ) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді жовтої смоли (0.241 г). MS (m/z): 324.14 $[M+H]^+$.

Стадія 2: 3-метокси-4-метил-5-[(5-метил-2-пропан-2-ілфенокси)метил]-1,2,4-триазол



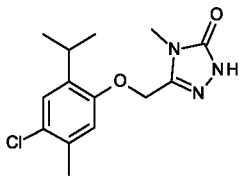
До суспензії 4-метил-3-[(5-метил-2-пропан-2-ілфенокси)метил]-5-метилсульфоніл-1,2,4-триазолу (241 мг) в метанолі (8 мл) додали метоксид натрію в метанолі (0.6 мл, 5.4 М). Реакційну суміш нагрівали при 85°C при кипінні із зворотним холодильником. Через 2 г реакційну суміш остановили і охолодили. Суміш розбавили EtOAc (50 мл), промили насиченим водним розчином $NaHCO_3$(50мл) і насиченим розчином NaCl (20 мл) і потім висушили над Na_2SO_4 і сконцентрували під вакуумом. Необхідний продукт одержали в такому вигляді як світло-жовтий осад і використовували без додаткового очищення (0.2 г, що містять деяку кількість вихідної сполуки). MS (m/z): 276.17 $[M+H]^+$.

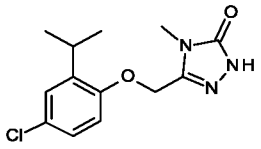
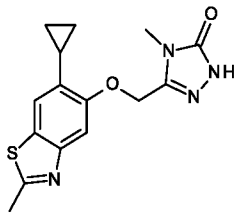
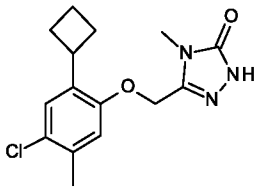
Стадія 3: 4-метил-3-[(5-метил-2-пропан-2-ілфенокси)метил]-1H-1,2,4-триазол-5-он



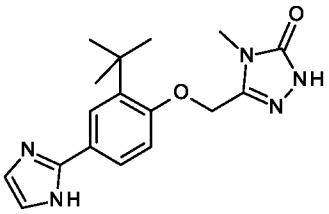
До розчину 3-метокси-4-метил-5-[(5-метил-2-пропан-2-ілфенокси)метил]-1,2,4-триазолу (113 мг) в AcOH (29 мл) додали HBr (19.5 мл 48% розчину) при кімнатній температурі і реакційну суміш перемішували протягом ночі. Розчин сконцентрували (при температурі водяної бані 50-70°C) і потім розбавили за допомогою ДХМ (50мл) і промили за допомогою 2М розчину $KHCO_3$ (30 мл). Органічний шар висушили над Na_2SO_4, відфільтрували і сконцентрували з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді світло-жовтого осаду (0.094 г). MS (m/z): 262.2 $[M+H]^+$.

Наступні приклади були синтезовані з відповідних структурних елементів/проміжних сполук за аналогією з прикладом A1, Стадії 1-3:

Пр.	Систематична назва	Структурний елемент/проміжна сполука	MS, m/z
A28	3-[(4-хлор-5-метил-2-пропан-2-ілфенокси)метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он 	4-хлор-5-метил-2-пропан-2-ілфенол CAS: 89-68-9	296.12 $[M+H]^+$

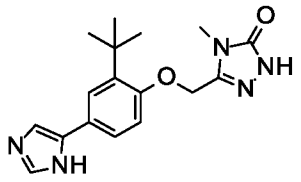
Пр.	Систематична назва	Структурний елемент/проміжна сполука	MS, m/z
A29	3-[(4-хлор-2-пропан-2-ілфенокси)метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он 	4-хлор-2-пропан-2-ілфенол CAS: 54461-05-1	282.10 $[M+H]^+$
A30	3-[(6-циклопропіл-2-метил-1,3-бензотіазол-5-іл)оксиметил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он 	6-циклопропіл-2-метилбензо[d]тіазол-5-ол Проміжна сполука A30	317.11 $[M+H]^+$
A31	3-[(4-хлор-2-циклобутил-5-метилфенокси)метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он 	4-хлор-2-циклобутил-5-метилфенол Проміжна сполука A31	308.2 $[M+H]^+$

Приклад A32:
3-[[2-трет-бутил-4-(1H-імідазол-2-іл)фенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он



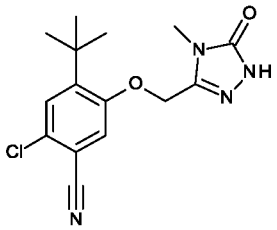
До розчину 3-[[2-трет-бутил-4-[1-(2-триметилсилілетоксиметил)імідазол-2-іл]фенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ону (45 мг, одержаного в прикладі A5, в безводному ТГФ (10 мл) при 0°C додали 2 н водну HCl (3 мл) при 0°C і реакційну суміш перемішували при 25°C протягом 8 г. Розчинник евапорували при зниженому тиску і залишок розбавили водою, підлуговували за допомогою насиченого водного розчину $NaHCO_3$ і екстрагували за допомогою ДХМ (2x30 мл). Об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, висушили над Na_2SO_4 і евапорували при зниженому тиску. Залишок очистили колоночною хроматографією на силікагелі (градієнт 3-5% MeOH в ДХМ) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (12 мг), у вигляді сіро-білого осаду. MS (m/z): 328.1 $[M+H]^+$.

Наступний приклад синтезували з відповідних структурних елементів/проміжних сполук за аналогією з прикладом A32, за винятком того, що розчинник ТГФ замінили на ДХМ, а 2н HCl замінили на трифтороцтову кислоту.

Пр.	Систематична назва	Структурний елемент/проміжна сполука	MS, m/z
A33	3-[[2-трет-бутил-4-(1H-імідазол-5-іл)фенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он 	Приклад A18	328.20 $[M+H]^+$

Приклад A34

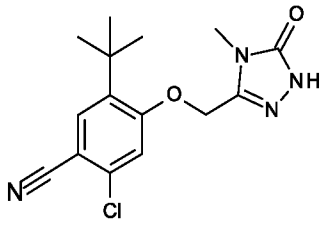
4-трет-бутил-2-хлор-5-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]бензонітрил



Цей матеріал одержали за аналогією з прикладом A1 з Проміжної сполуки A34 і комерційно доступного 3-(хлорметил)-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-ону (CAS: 1338226-21-3) у вигляді безбарвного осаду. MS (m/z): 321.2 $[M+H]^+$.

Приклад A35

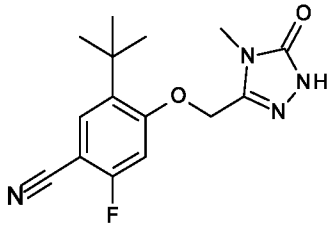
5-трет-бутил-2-хлор-4-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]бензонітрил



До 5-трет-бутил-2-хлор-4-гідрокси-бензонітрилу (2.29 г, 10.9 ммоль) в N-метил-піролідиноні (55 мл) додали NaH (568 мг, 14.2 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. 3-(Хлорметил)-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (1.93 г, 13.11 ммоль) розчинили в N-метил-піролідиноні (20 мл) і додали по краплях через крапельну воронку протягом 30 хв. Після завершення додавання, воду (160 мл) повільно додали в реакційну суміш. Після перемішування до охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш відфільтрували і осади висушили з одержанням 3.15 г, зазначеної в заголовку сполуки, у вигляді білого осаду (90% вихід). MS (m/z): 321.5 $[M+H]^+$.

Приклад A36

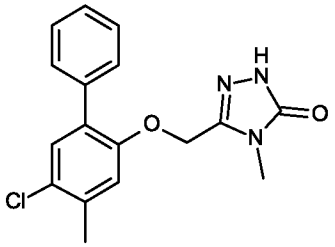
5-трет-бутил-2-фтор-4-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]бензонітрил



Сполуку, зазначену в заголовку, одержали за аналогією з прикладом A35, з 5-трет-бутил-2-фтор-4-гідрокси-бензонітрилу (0.118 г) і 3-(хлорметил)-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-ону (0.108 г) і одержали (17 мг, 9%) у вигляді білого осаду. MS (m/z): 305.5 $[M+H]^+$.

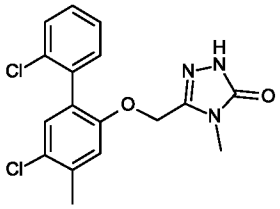
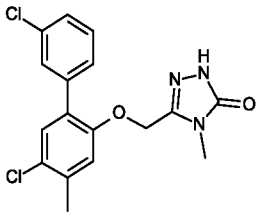
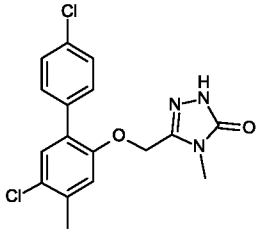
Приклади B: Триазолони, де R_A = арил і гетероарил

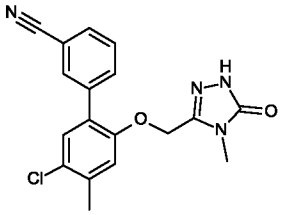
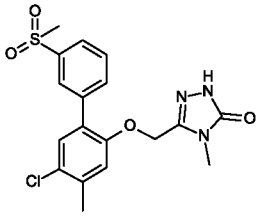
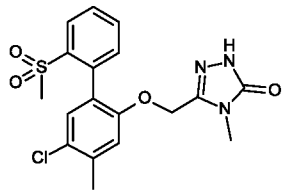
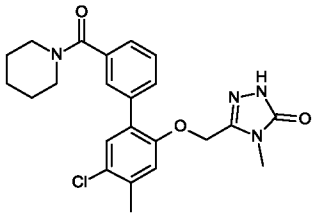
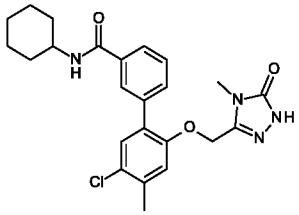
Приклад B1:
3-[(4-хлор-5-метил-2-фенілфенокси)метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он

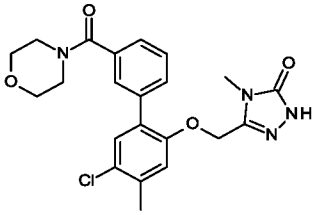
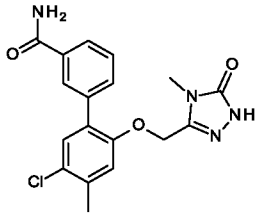
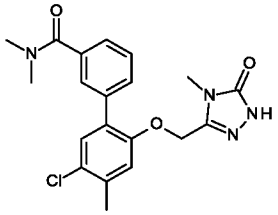
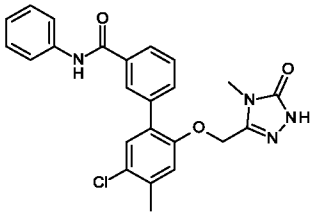
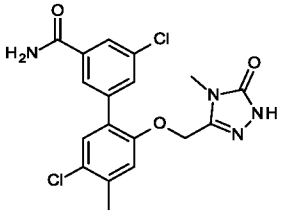


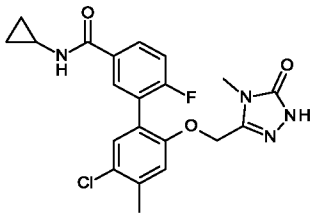
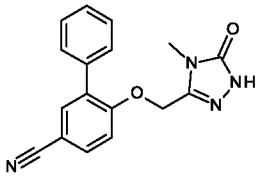
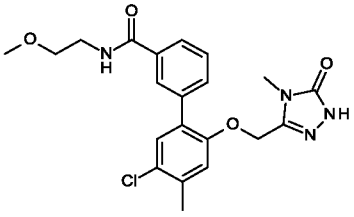
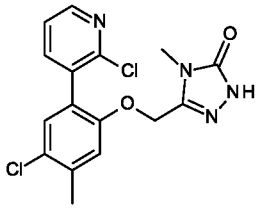
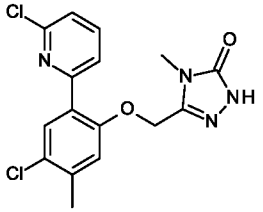
До розчину 4-хлор-5-метил-2-фенілфенолу (62.2 мг, проміжна сполука B1) в ацетоні (2 мл) додали K_2CO_3 (42.6 мг) і 3-(хлорметил)-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (35 мг, CAS: 1338226-21-3). Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при кипінні із зворотним холодильником. Реакційну суміш влили в 10% водний розчин NH_4Cl (30 мл) і EtOAc (30 мл) і шари розділили. Водний шар екстрагували двічі за допомогою EtOAc (30 мл). Органічні шари промили сольовим розчином (30 мл), висушили над $MgSO_4$, відфільтрували і сконцентрували під вакуумом. Залишок очистили за допомогою хроматографії на силікагелі на 20 г колонці, з використанням РХСТ системи Flashmaster з елюцією при градієнті ДХМ: MeOH (100/0 до 50/50) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді сіро-білого осаду (7 мг, 9%). MS (ESI): m/z = 330.100 $[M+H]^+$.

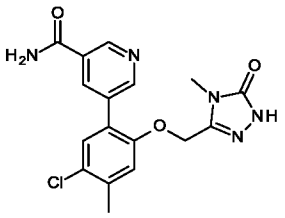
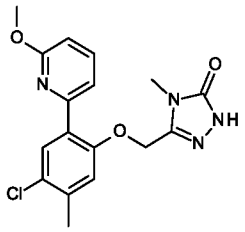
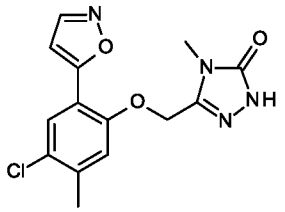
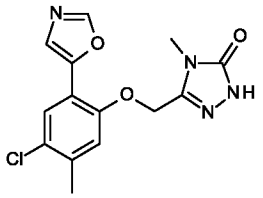
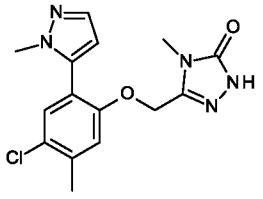
Наступні приклади були синтезовані з відповідних структурних елементів/проміжних сполук і відомого 3-(хлорметил)-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-ону за аналогією з прикладом B1:

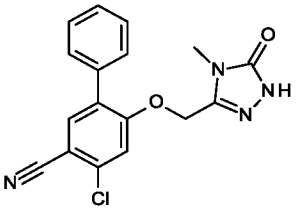
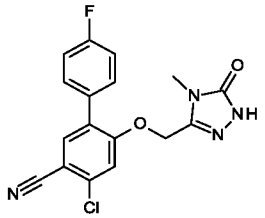
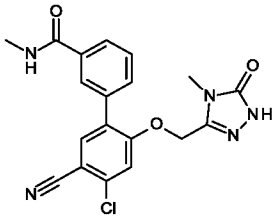
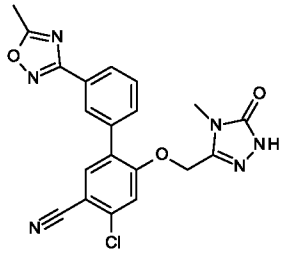
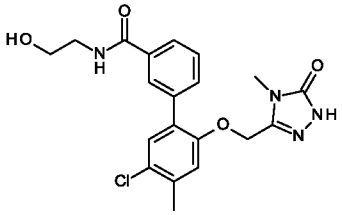
Пр.	Систематична назва	Структурний елемент/проміжна сполука	MS, m/z
B2	3-[[4-хлор-2-(2-хлорфеніл)-5-метилфенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он 	4-хлор-2-(2-хлорфеніл)-5-метилфенол Проміжна сполука B2	364.06 $[M+H]^+$
B3	3-[[4-хлор-2-(3-хлорфеніл)-5-метилфенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он 	4-хлор-2-(3-хлорфеніл)-5-метилфенол Проміжна сполука B3	364.06 $[M+H]^+$
B4	3-[[4-хлор-2-(4-хлорфеніл)-5-метилфенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он 	4-хлор-2-(4-хлорфеніл)-5-метилфенол Проміжна сполука B4	364.06 $[M+H]^+$

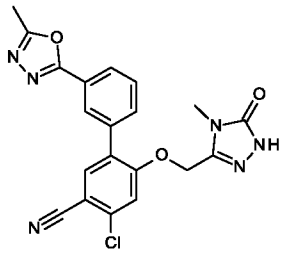
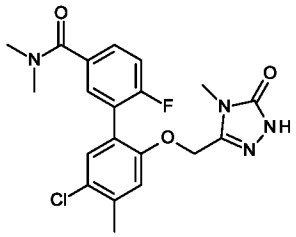
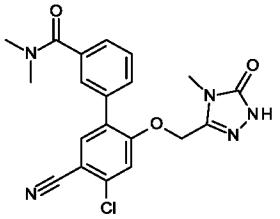
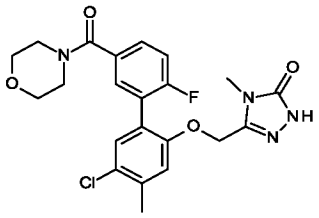
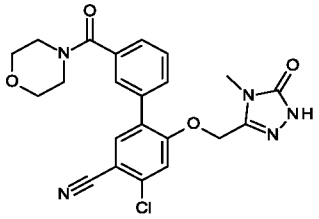
Пр.	Систематична назва	Структурний елемент/проміжна сполука	MS, m/z
B5	3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]бензонітрил 	3-(5-хлор-2-гідрокси-4-метилфеніл)бензонітрил Проміжна сполука B5	355.10 $[M+H]^+$
B6	3-[[4-хлор-5-метил-2-(3-метилсульфонілфеніл)фенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он 	4-хлор-5-метил-2-(3-метилсульфонілфеніл) фенол Проміжна сполука B6	408.08 $[M+H]^+$
B7	3-[[4-хлор-5-метил-2-(2-метилсульфонілфеніл)фенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-  он	4-хлор-5-метил-2-(2-метилсульфонілфеніл) фенол Проміжна сполука B7	408.08 $[M+H]^+$
B8	3-[[4-хлор-5-метил-2-[3-(піперидин-1-карбоніл)феніл]фенокси]метил]-4-метил-1H-  1,2,4-триазол-5-он	[3-(5-хлор-2-гідрокси-4-метилфеніл)феніл]-піперидин-1-ілметанон Проміжна сполука B8	441.17 $[M+H]^+$
B9	3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-N-  циклогексилбензамід	3-(5-хлор-2-гідрокси-4-метилфеніл)-N-циклогексилбензамід Проміжна сполука B9	455.19 $[M+H]^+$

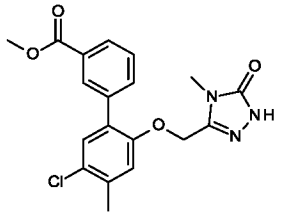
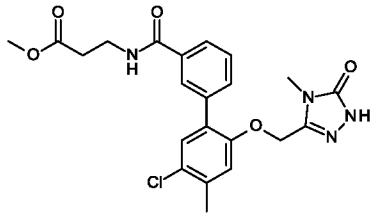
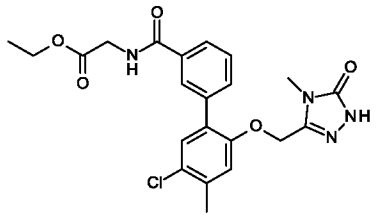
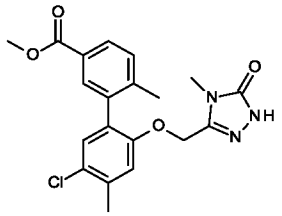
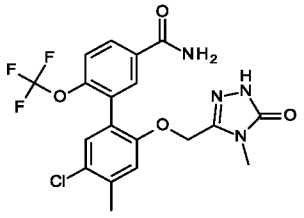
Пр.	Систематична назва	Структурний елемент/проміжна сполука	MS, m/z
B10	3-[[4-хлор-5-метил-2-[3-(морфолін-4-карбоніл)феніл]фенокси]метил]-4-метил-1H-  1,2,4-триазол-5-он	[3-(5-хлор-2-гідрокси-4-метилфеніл)феніл]-морфолін-4-ілметанон Проміжна сполука B10	443.15 $[M+H]^+$
B11	3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-  іл)метокси]феніл]бензамід	3-(5-хлор-2-гідрокси-4-метилфеніл)бензамід Проміжна сполука B11	373.11 $[M-H]^-$
B12	3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-N,N-диметилбензамід 	3-(5-хлор-2-гідрокси-4-метилфеніл)-N,N-диметилбензамід Проміжна сполука B12	401.14 $[M+H]^+$
B13	3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-N-фенілбензамід 	3-(5-хлор-2-гідрокси-4-метилфеніл)-N-фенілбензамід Проміжна сполука B13	449.14 $[M+H]^+$
B14	3-хлор-5-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]бензамід 	3-хлор-5-(5-хлор-2-гідрокси-4-метилфеніл)бензамід Проміжна сполука B14	407.07 $[M+H]^+$

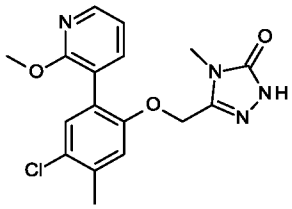
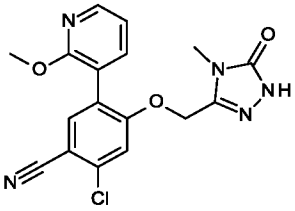
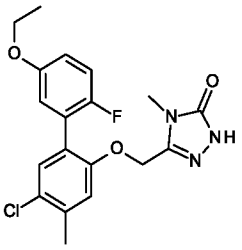
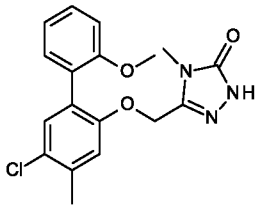
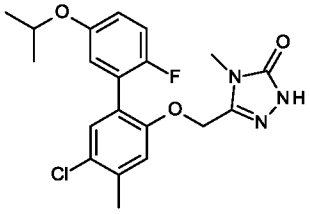
Пр.	Систематична назва	Структурний елемент/проміжна сполука	MS, m/z
B15	3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-N-циклопропіл-4-фторбензамід 	3-(5-хлор-2-гідрокси-4-метилфеніл)-N-циклопропіл-4-фторбензамід Проміжна сполука B15	431.13 $[M+H]^+$
B16	4-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]-3-фенілбензонітрил 	6-гідрокси-біфеніл-3-карбонітрил Проміжна сполука B16	307.2 $[M+H]^+$
B17	3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-N-(2-метоксіетил)бензамід 	3-(5-хлор-2-гідрокси-4-метилфеніл)-N-(2-метоксіетил)бензамід Проміжна сполука B17	431.15 $[M+H]^+$
B18	3-[[4-хлор-2-(2-хлорпіридин-3-іл)-5-метилфеноксі]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он 	4-хлор-2-(2-хлорпіридин-3-іл)-5-метилфенол Проміжна сполука B18	365.06 $[M+H]^+$
B19	3-[[4-хлор-2-(6-хлорпіридин-2-іл)-5-метилфеноксі]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он 	4-хлор-2-(6-хлорпіридин-2-іл)-5-метилфенол Проміжна сполука B19	365.10 $[M+H]^+$

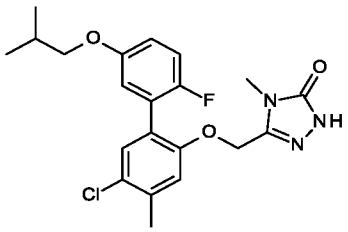
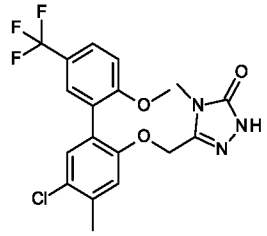
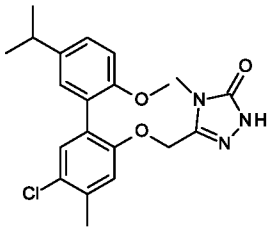
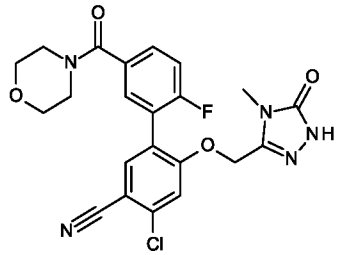
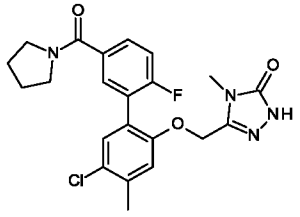
Пр.	Систематична назва	Структурний елемент/проміжна сполука	MS, m/z
B20	5-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]піридин-3-карбоксамід 	5-(5-хлор-2-гідрокси-4-метилфеніл)піридин-3-карбоксамід Проміжна сполука B20 (Реакція проводилася в ДМФ при 75°C протягом 2.5 годин)	374.01 $[M+H]^+$
B21	3-[[4-хлор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)-5-метилфенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он 	4-хлор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)-5-метилфенол Проміжна сполука B21	361.11 $[M+H]^+$
B25	3-[[4-хлор-5-метил-2-(1,2-оксазол-5-іл)фенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он 	4-хлор-2-(5-ізоксазоліл)-5-метилфенол CAS: 213690-32-5	321.08 $[M+H]^+$
B26	3-[[4-хлор-5-метил-2-(1,3-оксазол-5-іл)фенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он 	4-хлор-5-метил-2-оксазол-5-іл-фенол Проміжна сполука B26	321.0 $[M+H]^+$
B30	3-[[4-хлор-5-метил-2-(2-метилпіразол-3-іл)фенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он 	4-хлор-5-метил-2-(2-метил-2H-піразол-3-іл)-фенол Проміжна сполука B30	333.8 $[M+H]^+$

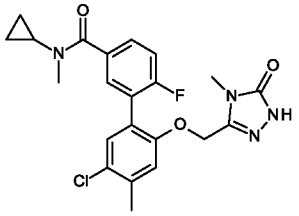
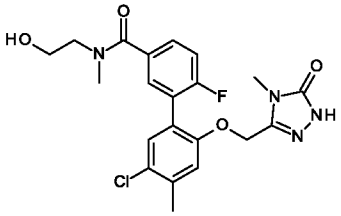
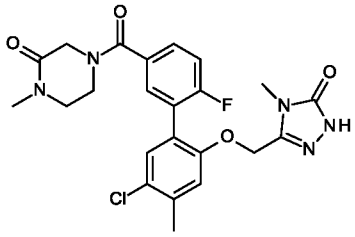
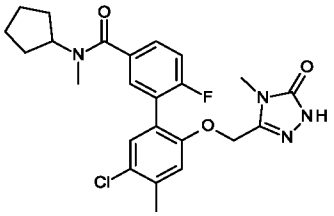
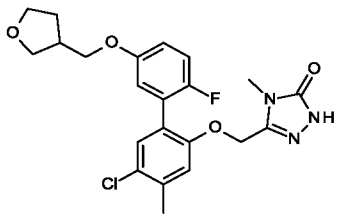
Пр.	Систематична назва	Структурний елемент/проміжна сполука	MS, m/z
B31	2-хлор-4-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]-5-фенілбензонітрил 	4-хлор-6-гідрокси-біфеніл-3-карбонітрил Проміжна сполука B31	341.1 $[M+H]^+$
B32	2-хлор-5-(4-фторфеніл)-4-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]бензонітрил 	4-хлор-4'-фтор-6-гідрокси-біфеніл-3-карбонітрил Проміжна сполука B32	359.0 $[M+H]^+$
B33	3-[4-хлор-5-ціано-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-N-метилбензамід 	4'-хлор-5'-ціано-2'-гідрокси-біфеніл-3-карбонової кислоти метиламід Проміжна сполука B33	398.3 $[M+H]^+$
B35	2-хлор-5-[3-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)феніл]-4-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]бензонітрил 	4-хлор-6-гідрокси-3'-(5-метил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-біфеніл-3-карбонітрил Проміжна сполука B35	423.1 $[M+H]^+$
B36	3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-N-(2-гідроксіетил)бензамід 	3-(5-хлор-2-гідрокси-4-метил-феніл)-N-(2-гідроксіетил)бензамід Проміжна сполука B36	417.2 $[M+H]^+$

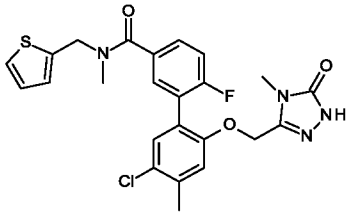
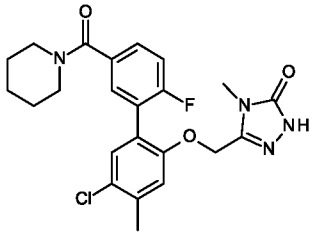
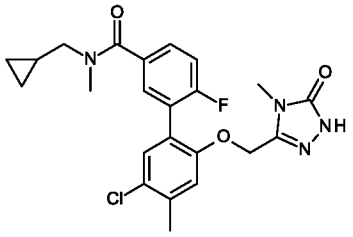
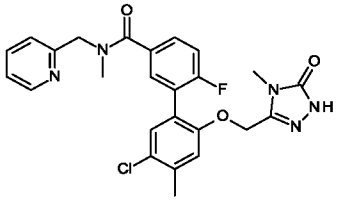
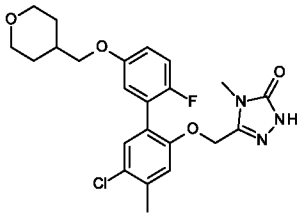
Пр.	Систематична назва	Структурний елемент/проміжна сполука	MS, m/z
B37	2-хлор-5-[3-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)феніл]-4-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]бензонітрил 	4-хлор-6-гідрокси-3'-(5-метил-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-біфеніл-3-карбонітрил Проміжна сполука B37	423.1 $[M+H]^+$
B38	3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-4-фтор-N,N-диметилбензамід 	3-(5-хлор-2-гідрокси-4-метил-феніл)-4-фтор-N,N-диметил-бензамід Проміжна сполука B38	419.2 $[M+H]^+$
B39	3-[4-хлор-5-ціано-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-N,N-диметилбензамід 	3-(4-хлор-5-ціано-2-гідрокси-феніл)-N,N-диметил-бензамід Проміжна сполука B39	412.1 $[M+H]^+$
B40	3-[[4-хлор-2-[2-фтор-5-(морфолін-4-карбоніл)феніл]-5-метилфенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он 	[3-(5-хлор-2-гідрокси-4-метил-феніл)-4-фтор-феніл]-морфоліно-метанон Проміжна сполука B40	461.2 $[M+H]^+$
B41	2-хлор-4-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]-5-[3-(морфолін-4-карбоніл)феніл]бензонітрил 	2-хлор-4-гідрокси-5-[3-(морфолін-4-карбоніл)феніл]бензонітрил Проміжна сполука B41	454.2 $[M+H]^+$

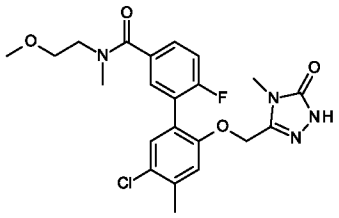
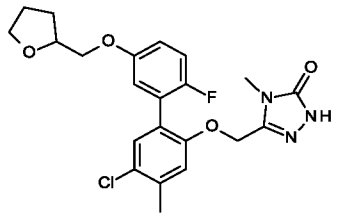
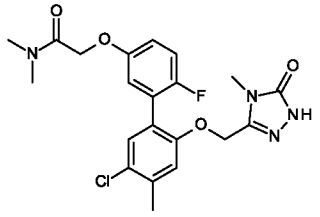
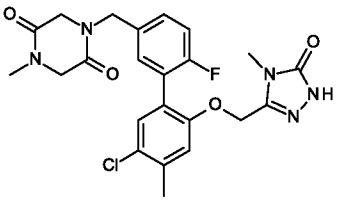
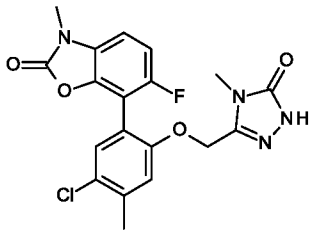
Пр.	Систематична назва	Структурний елемент/проміжна сполука	MS, m/z
B42	Метил 3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]бензоат 	метил 3-(5-хлор-2-гідрокси-4-метил-феніл)бензоат Проміжна сполука B42	388.1 $[M+H]^+$
B44	Метил 3-[[3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]бензоїл]аміно] пропаноат 	метил 3-[[3-(5-хлор-2-гідрокси-4-метил-феніл)бензоїл]аміно] пропаноат Проміжна сполука B44	459.2 $[M+H]^+$
B46	Етил 2-[[3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]бензоїл]аміно]ацетат 	етил 2-[[3-(5-хлор-2-гідрокси-4-метил-феніл)бензоїл]аміно]ацетат Проміжна сполука B46	459.2 $[M+H]^+$
B49	Метил 3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-4-метилбензоат 	метил 3-(5-хлор-2-гідрокси-4-метил-феніл)-4-метил-бензоат Проміжна сполука B49	402.1 $[M+H]^+$
B52	3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-4-(трифторметокси)бензамід 	3-(5-хлор-2-гідрокси-4-метил-феніл)-4-(трифторметокси)бензамід Проміжна сполука B52	457.2 $[M+H]^+$

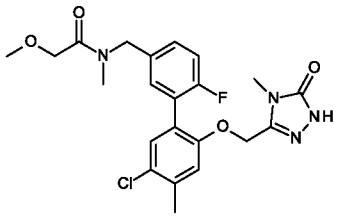
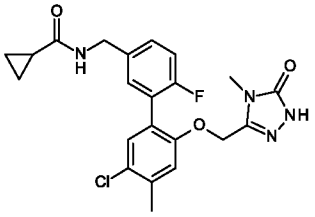
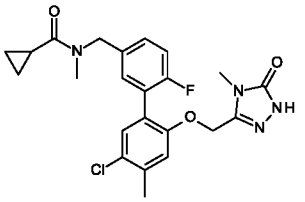
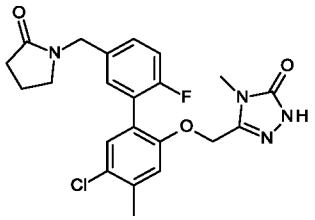
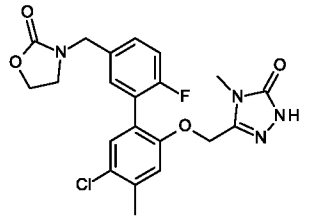
Пр.	Систематична назва	Структурний елемент/проміжна сполука	MS, m/z
B53	3-[[4-хлор-2-(2-метоксипіридин-3-іл)-5-метилфенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он 	4-хлор-2-(2-метокси-3-піридил)-5-метил-фенол Проміжна сполука B53	361.1 $[M+H]^+$
B54	2-хлор-5-(2-метоксипіридин-3-іл)-4-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]бензонітрил 	2-хлор-4-гідрокси-5-(2-метокси-3-піридил)бензонітрил Проміжна сполука B54	372.1 $[M+H]^+$
B55	3-[[4-хлор-2-(5-етокси-2-фторфеніл)-5-метилфенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он 	4-хлор-2-(5-етокси-2-фторфеніл)-5-метилфенол Проміжна сполука B55	392.1 $[M+H]^+$
B56	3-[[4-хлор-2-(2-метоксифеніл)-5-метилфенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он 	4-хлор-2-(2-метоксифеніл)-5-метилфенол Проміжна сполука B56	306.1 $[M+H]^+$
B57	3-[[4-хлор-2-(2-фтор-5-пропан-2-ілоксифеніл)-5-метилфенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он 	4-хлор-2-(2-фтор-5-пропан-2-ілоксифеніл)-5-метилфенол Проміжна сполука B57	406.2 $[M+H]^+$

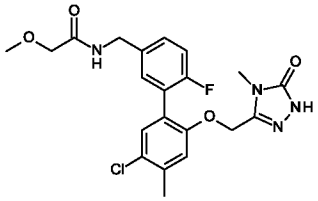
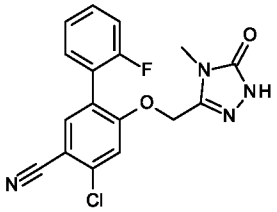
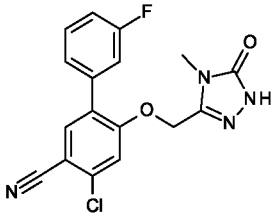
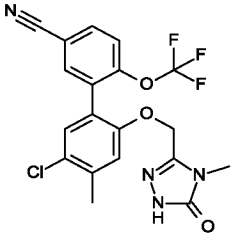
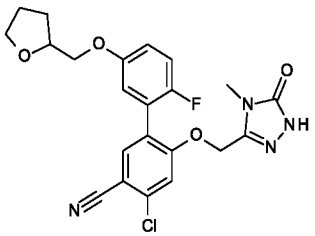
Пр.	Систематична назва	Структурний елемент/проміжна сполука	MS, m/z
B58	3-[[4-хлор-2-[2-фтор-5-(2-метилпропокси)феніл]-5-метилфеноксі]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он 	4-хлор-2-[2-фтор-5-(2-метилпропокси)феніл]-5-метилфенол Проміжна сполука B58	420.2 $[M+H]^+$
B59	3-[[4-хлор-2-[2-метокси-5-(трифторметил)феніл]-5-метилфеноксі]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он 	4-хлор-2-[2-метокси-5-(трифторметил)феніл]-5-метилфенол Проміжна сполука B59	428.2 $[M+H]^+$
B60	3-[[4-хлор-2-(2-метокси-5-пропан-2-ілфеніл)-5-метилфеноксі]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он 	4-хлор-2-(2-метокси-5-пропан-2-ілфеніл)-5-метилфенол Проміжна сполука B60	402.3 $[M+H]^+$
B61	2-хлор-5-[2-фтор-5-(морфолін-4-карбоніл)феніл]-4-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]бензонітрил 	2-хлор-5-[2-фтор-5-(морфолін-4-карбоніл)феніл]-4-гідроксибензонітрил Проміжна сполука B61	472.2 $[M+H]^+$
B62	3-[[4-хлор-2-[2-фтор-5-(піролідин-1-карбоніл)феніл]-5-метилфеноксі]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он 	[3-(5-хлор-2-гідрокси-4-метилфеніл)-4-фторфеніл]-піролідин-1-ілметанон Проміжна сполука B62	445.2 $[M+H]^+$

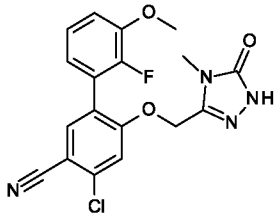
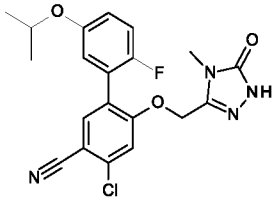
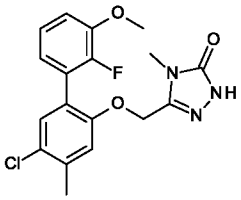
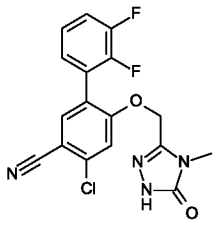
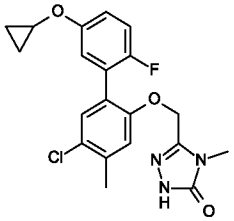
Пр.	Систематична назва	Структурний елемент/проміжна сполука	MS, m/z
B63	3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-N-циклопропіл-4-фтор-N-метилбензамід 	3-(5-хлор-2-гідрокси-4-метилфеніл)-N-циклопропіл-4-фтор-N-метилбензамід Проміжна сполука B63	445.3 $[M+H]^+$
B64	3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-4-фтор-N-(2-гідроксіетил)-N-метилбензамід 	3-(5-хлор-2-гідрокси-4-метилфеніл)-4-фтор-N-(2-гідроксіетил)-N-метилбензамід Проміжна сполука B64	449.2 $[M+H]^+$
B65	4-[3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-4-фторбензоїл]-1-метилпіперазин-2-он 	4-[3-(5-хлор-2-гідрокси-4-метилфеніл)-4-фторбензоїл]-1-метилпіперазин-2-он Проміжна сполука B65	488.3 $[M+H]^+$
B66	3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-N-циклопентил-4-фтор-N-метилбензамід 	3-(5-хлор-2-гідрокси-4-метилфеніл)-N-циклопентил-4-фтор-N-метилбензамід Проміжна сполука B66	473.3 $[M+H]^+$
B67	3-[[4-хлор-2-[2-фтор-5-(оксолан-3-ілметокси)феніл]-5-метилфенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он 	4-хлор-2-[2-фтор-5-(оксолан-3-ілметокси)феніл]-5-метилфенол Проміжна сполука B67	448.3 $[M+H]^+$

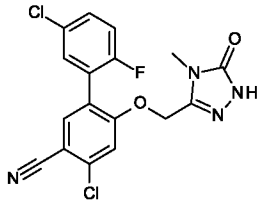
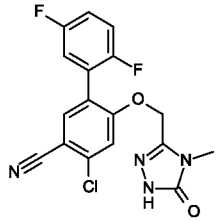
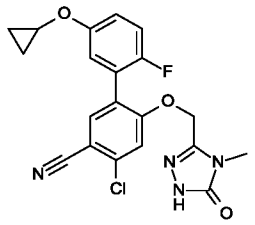
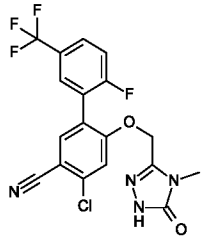
Пр.	Систематична назва	Структурний елемент/проміжна сполука	MS, m/z
B68	3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-4-фтор-N-метил-N-(тіофен-2-ілметил)бензамід 	3-(5-хлор-2-гідрокси-4-метилфеніл)-4-фтор-N-метил-N-(тіофен-2-ілметил)бензамід Проміжна сполука B68	501.3 $[M+H]^+$
B69	3-[[4-хлор-2-[2-фтор-5-(піперидин-1-карбоніл)феніл]-5-метилфенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он 	[3-(5-хлор-2-гідрокси-4-метилфеніл)-4-фторфеніл]-піперидин-1-ілметанон Проміжна сполука B69	459.3 $[M+H]^+$
B70	3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-N-(циклопропілметил)-4-фтор-N-метилбензамід 	3-(5-хлор-2-гідрокси-4-метилфеніл)-N-(циклопропілметил)-4-фтор-N-метилбензамід Проміжна сполука B70	459.3 $[M+H]^+$
B71	3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-4-фтор-N-метил-N-(піридин-2-ілметил)бензамід 	3-(5-хлор-2-гідрокси-4-метилфеніл)-4-фтор-N-метил-N-(піридин-2-ілметил)бензамід Проміжна сполука B71	496.2 $[M+H]^+$
B72	3-[[4-хлор-2-[2-фтор-5-(оксан-4-ілметокси)феніл]-5-метилфенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он 	4-хлор-2-[2-фтор-5-(оксан-4-ілметокси)феніл]-5-метилфенол Проміжна сполука B72	462.2 $[M+H]^+$

Пр.	Систематична назва	Структурний елемент/проміжна сполука	MS, m/z
B73	3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-4-фтор-N-(2-метоксіетил)-N-метилбензамід 	3-(5-хлор-2-гідрокси-4-метилфеніл)-4-фтор-N-(2-метоксіетил)-N-метилбензамід Проміжна сполука B73	463.2 $[M+H]^+$
B74	3-[[4-хлор-2-[2-фтор-5-(оксолан-2-ілметокси)феніл]-5-метилфенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он 	4-хлор-2-[2-фтор-5-(оксолан-2-ілметокси)феніл]-5-метилфенол Проміжна сполука B74	448.2 $[M+H]^+$
B75	2-[3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-4-фторфенокси]-N,N-диметилацетамід 	2-[3-(5-хлор-2-гідрокси-4-метилфеніл)-4-фторфенокси]-N,N-диметилацетамід Проміжна сполука B75	449.2 $[M+H]^+$
B76	1-[[3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-4-фторфеніл]метил]-4-метилпіперазин-2,5-діон 	1-[[3-(5-хлор-2-гідрокси-4-метилфеніл)-4-фторфеніл]метил]-4-метилпіперазин-2,5-діон Проміжна сполука B76	488.2 $[M+H]^+$
B77	7-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-6-фтор-3-метил-1,3-бензоксазол-2-он 	7-(5-хлор-2-гідрокси-4-метилфеніл)-6-фтор-3-метил-1,3-бензоксазол-2-он Проміжна сполука B77	419.1 $[M+H]^+$

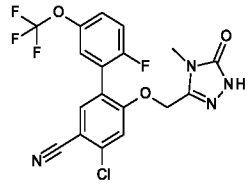
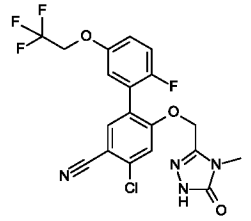
Пр.	Систематична назва	Структурний елемент/проміжна сполука	MS, m/z
B78	N-[[3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-4-фторфеніл]метил]-2-метокси-N-метилацетамід 	N-[[3-(5-хлор-2-гідрокси-4-метилфеніл)-4-фторфеніл]метил]-2-метокси-N-метилацетамід Проміжна сполука B78	463.2 $[M+H]^+$
B79	N-[[3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-4-фторфеніл]метил]циклопропан-карбоксамід 	N-[[3-(5-хлор-2-гідрокси-4-метилфеніл)-4-фторфеніл]метил]циклопропан-карбоксамід Проміжна сполука B79	445.1 $[M+H]^+$
B80	N-[[3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-4-фторфеніл]метил]-N-метилциклопропанкарбоксамід 	N-[[3-(5-хлор-2-гідрокси-4-метилфеніл)-4-фторфеніл]метил]-N-метилциклопропан-карбоксамід Проміжна сполука B80	459.2 $[M+H]^+$
B81	3-[[4-хлор-2-[2-фтор-5-[(2-оксопіролідин-1-іл)метил]феніл]-5-метилфеноксиметил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он 	1-[[3-(5-хлор-2-гідрокси-4-метилфеніл)-4-фторфеніл]метил]-піролідин-2-он Проміжна сполука B81	445.1 $[M+H]^+$
B82	3-[[3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-4-фторфеніл]метил]-1,3-оксазолідин-2-он 	3-[[3-(5-хлор-2-гідрокси-4-метилфеніл)-4-фторфеніл]метил]-1,3-оксазолідин-2-он Проміжна сполука B82	447.1 $[M+H]^+$

Пр.	Систематична назва	Структурний елемент/проміжна сполука	MS, m/z
B83	N-[[3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-4-фторфеніл]метил]-2-метоксіацетамід 	N-[[3-(5-хлор-2-гідрокси-4-метилфеніл)-4-фторфеніл]метил]-2-метоксіацетамід Проміжна сполука B83	449.2 $[M+H]^+$
B84	2-хлор-5-(2-фторфеніл)-4-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]бензонітрил 	2-хлор-5-(2-фторфеніл)-4-гідроксибензонітрил Проміжна сполука B84	359.1 $[M+H]^+$
B85	2-хлор-5-(3-фторфеніл)-4-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]бензонітрил 	2-хлор-5-(3-фторфеніл)-4-гідроксибензонітрил Проміжна сполука B85	359.1 $[M+H]^+$
B86	3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-4-(трифторметокси)бензонітрил 	3-(5-хлор-2-гідрокси-4-метилфеніл)-4-(трифторметокси)бензонітрил Проміжна сполука B86	439.1 $[M+H]^+$
B87	2-хлор-5-[2-фтор-5-(оксолан-2-ілметокси)феніл]-4-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]бензонітрил 	2-хлор-5-[2-фтор-5-(оксолан-2-ілметокси)феніл]-4-гідроксибензонітрил Проміжна сполука B87	459.2 $[M+H]^+$

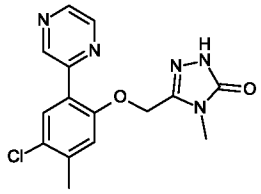
Пр.	Систематична назва	Структурний елемент/проміжна сполука	MS, m/z
B88	2-хлор-5-(2-фтор-3-метоксифеніл)-4-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]бензонітрил 	2-хлор-5-(2-фтор-3-метоксифеніл)-4-гідроксибензонітрил Проміжна сполука B88	389.2 $[M+H]^+$
B89	2-хлор-5-(2-фтор-5-пропан-2-ілоксифеніл)-4-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]бензонітрил 	2-хлор-5-(2-фтор-5-пропан-2-ілоксифеніл)-4-гідроксибензонітрил Проміжна сполука B89	417.3 $[M+H]^+$
B90	3-[[4-хлор-2-(2-фтор-3-метоксифеніл)-5-метилфеноксі]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он 	4-хлор-2-(2-фтор-3-метоксифеніл)-5-метилфенол Проміжна сполука B90	378.1 $[M+H]^+$
B91	2-хлор-5-(2,3-дифторфеніл)-4-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]бензонітрил 	2-хлор-5-(2,3-дифторфеніл)-4-гідроксибензонітрил Проміжна сполука B91	377.1 $[M+H]^+$
B92	3-[[4-хлор-2-(5-циклопропілокси-2-фторфеніл)-5-метилфеноксі]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он 	4-хлор-2-(5-циклопропіл-окси-2-фторфеніл)-5-метилфенол Проміжна сполука B92	404.2 $[M+H]^+$

Пр.	Систематична назва	Структурний елемент/проміжна сполука	MS, m/z
B93	2-хлор-5-(5-хлор-2-фторфеніл)-4-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]бензонітрил 	2-хлор-5-(5-хлор-2-фторфеніл)-4-гідроксибензонітрил Проміжна сполука B93	393.1 $[M+H]^+$
B94	2-хлор-5-(2,5-дифторфеніл)-4-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]бензонітрил 	2-хлор-5-(2,5-дифторфеніл)-4-гідроксибензонітрил Проміжна сполука B94	377.1 $[M+H]^+$
B95	2-хлор-5-(5-циклопропілокси-2-фторфеніл)-4-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]бензонітрил 	2-хлор-5-(5-циклопропілокси-2-фторфеніл)-4-гідроксибензонітрил Проміжна сполука B95	415.2 $[M+H]^+$
B96	2-хлор-5-[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]-4-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]бензонітрил 	2-хлор-5-[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]-4-гідроксибензонітрил Проміжна сполука B96	427.2 $[M+H]^+$

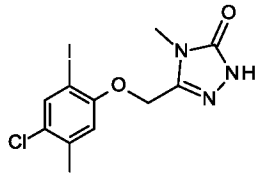
Наступні приклади типу B синтезували з відповідних структурних елементів/проміжних сполук і відомого 3-(хлорметил)-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-ону за аналогією з прикладом B1:

Пр.	Систематична назва	Структурний елемент/проміжна сполука	MS, m/z
B97	2-хлор-5-[2-фтор-5-(трифторметокси)-феніл]-4-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]бензонітрил 	2-хлор-5-[2-фтор-5-(трифторметокси)феніл]-4-гідроксибензонітрил Проміжна сполука B97	443.2 $[M+H]^+$
B98	2-хлор-5-[2-фтор-5-(2,2,2-трифторетокси)феніл]-4-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]бензонітрил 	2-хлор-5-[2-фтор-5-(2,2,2-трифторетокси)феніл]-4-гідроксибензонітрил Проміжна сполука B98	457.2 $[M+H]^+$

Приклад B22:
3-[(4-хлор-5-метил-2-піразин-2-ілфенокси)метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он

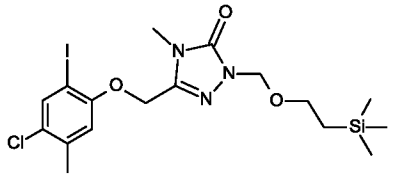


Стадія 1: 5-(4-хлор-2-йод-5-метил-феноксиметил)-4-метил-2,4-дигідро-[1,2,4]триазол-3-он



Сполуку, зазначену в заголовку, одержали за аналогією з прикладом B1 з 4-хлор-2-йод-5-метил-фенолу (900 мг, проміжна сполука B1, Стадія 3) і 3-(хлорметил)-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-ону (35 мг, CAS: 1338226-21-3) у вигляді сіро-білого осаду (1.07 г, 84%). MS (ESI): m/z = 380.1 $[M+H]^+$.

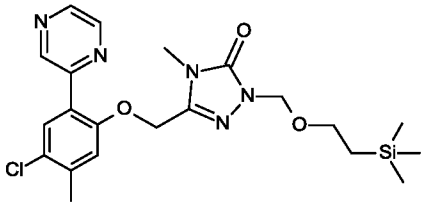
Стадія 2: 5-[(4-хлор-2-йод-5-метил-фенокси)метил]-4-метил-2-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,2,4-триазол-3-он



До суспензії NaH (192 мг, 60% в мінеральному маслі, CAS: 7646-69-7) в безводному ДМФ (10 мл) додали розчин 5-(4-хлор-2-йод-5-метил-феноксиметил)-4-метил-2,4-дигідро-[1,2,4]триазол-3-ону (1.21 г) в безводному ДМФ (20 мл) при кімнатній температурі і одержану реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Потім 2-(триметилсиліл)етоксиметилхлорид (0.85 мл, CAS: 76513-69-4) додали по краплях в реакційну суміш і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Суміш погасили H_2O при 0 °C і розчинник евапорували насухо з одержанням залишку, який розчинили в EtOAc (30

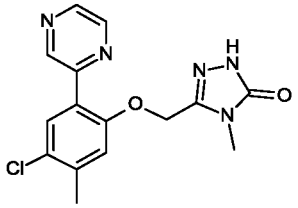
мл). Органічний шар промили H_2O (30 мл) і сольовим розчином (30 мл), висушили над Na_2SO_4, відфільтрували і евапорували при зниженому тиску. Продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії (5-25% EtOAc/гексан) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді коричневої рідини (0.735 г, 45%). MS (ESI): m/z = 509.8 $[M+H]^+$.

Стадія 3: 5-[(4-хлор-5-метил-2-піразин-2-іл-фенокси)метил]-4-метил-2-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,2,4-триазол-3-он



Суміш 5-[(4-хлор-2-йод-5-метил-фенокси)метил]-4-метил-2-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,2,4-триазол-3-ону (312 мг), 2-(трибутилстаніл)піразину (339 мг, CAS: 205371-27-3) в безводному ДМФ (6 мл) продули аргоном протягом 30 хв. Потім $Pd(PPh_3)_4$ (14 мг, CAS: 14221-01-3) додали і реакційну суміш нагрівали при 120 °C протягом 16 годин в атмосфері аргону. Реакційну суміш відфільтрували через шар целіту. Фільтрат евапорували з одержанням залишку, який розчинили в EtOAc (40 мл). Органічний шар промили H_2O (40 мл) і сольовим розчином (40 мл), висушили над Na_2SO_4, відфільтрували і евапорували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії через силікагель (15-35% EtOAc/гексан) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді світло-жовтого масла (0.187 г, 66%). MS (ESI): m/z = 461.9 $[M+H]^+$.

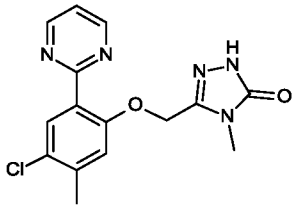
Стадія 4: 3-[(4-хлор-5-метил-2-піразин-2-ілфенокси)метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он



До розчину 5-[(4-хлор-5-метил-2-піразин-2-іл-фенокси)метил]-4-метил-2-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,2,4-триазол-3-ону (210 мг) в ДХМ (5 мл) додали ТФО (2 мл, CAS: 76-05-1) і суміш перемішували при 25 °C протягом 3 годин. Розчинник евапорували з одержанням залишку, який розчинили в EtOAc (30 мл) і промили насиченим водним розчином $NaHCO_3$ (25 мл), H_2O (25 мл) і сольовим розчином (25 мл). Органічний шар висушили над Na_2SO_4, відфільтрували і евапорували при зниженому тиску. Одержаний неочищений продукт очистили за допомогою препаративної ВЕРХ (NH_4OAc/CH_3CN) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді білого осаду (0.052 г, 35%). LC-MS: (ESI): m/z = 332.1 $[M+H]^+$.

Приклад B23:

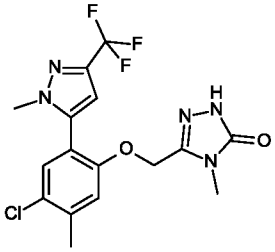
3-[(4-хлор-5-метил-2-піримідин-2-іл-фенокси)метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он



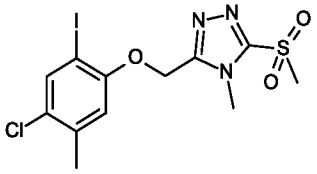
До розчину 5-(4-хлор-2-йод-5-метил-феноксиметил)-4-метил-2,4-дигідро-[1,2,4]триазол-3-ону (150 мг, приклад B22, Стадія 1) в діоксані (5 мл) додали 2-трибутилстананіл-піримідин (364 мг, CAS: 153435-63-3) і $Pd(PPh_3)_4$ (13 мг, CAS: 14221-01-3) і реакційну суміш нагрівали при 100 °C протягом 16 годин. Розчинник евапорували і одержаний неочищений продукт очистили за допомогою препаративної ВЕРХ (NH_4OAc/CH_3CN) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді білого осаду (0.020 г, 15%). MS (ESI): m/z = 332.3 $[M+H]^+$.

Приклад B24:

3-[[4-хлор-5-метил-2-[2-метил-5-(трифторметил)піразол-3-іл]фенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он

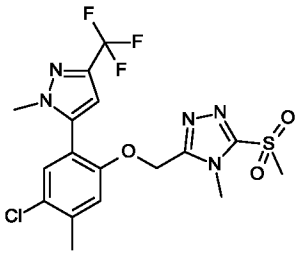


Стадія 1: 3-(4-хлор-2-йод-5-метил-феноксиметил)-5-метансульфоніл-4-метил-4H-[1,2,4]триазол



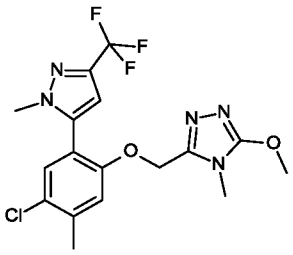
Сполуку, зазначену в заголовку, одержали за аналогією з прикладом B1 з 4-хлор-2-йод-5-метил-фенолу (0.1 г, проміжна сполука B1, Стадія 3) і 3-(йодометил)-4-метил-5-(метилсульфоніл)-4H-1,2,4-триазолу (118 мг, одержаного як описано в US2008249151) у вигляді безбарвного осаду (0.145 г; 88%). MS (ESI): m/z = 441.95 $[M+H]^+$.

Стадія 2: 3-[[4-хлор-5-метил-2-[2-метил-5-(трифторметил)піразол-3-іл]фенокси]метил]-4-метил-5-метилсульфоніл-1,2,4-триазол



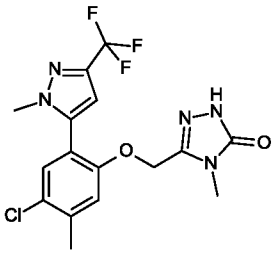
Сполуку, зазначену в заголовку, одержали за аналогією з Проміжною сполукою B1, Стадія 4, з 3-(4-хлор-2-йод-5-метил-феноксиметил)-5-метансульфоніл-4-метил-4H-[1,2,4]триазолу (0.066 г) і 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-3-(трифторметил)-1H-піразолу (0.049 г, CAS: 1025719-23-6) у вигляді світло-коричневої смоли (0.038 г; 55%). MS (ESI): m/z = 464.08 $[M+H]^+$.

Стадія 3: 3-[[4-хлор-5-метил-2-[2-метил-5-(трифторметил)піразол-3-іл]фенокси]метил]-5-метокси-4-метил-1,2,4-триазол



До розчину 3-[[4-хлор-5-метил-2-[2-метил-5-(трифторметил)піразол-3-іл]фенокси]метил]-4-метил-5-метилсульфоніл-1,2,4-триазолу (0.084 г) в MeOH (1 мл) додали 5.4M розчин метоксиду натрію в MeOH (134 мкл, CAS: 124-41-4) і розчин нагрівали при кипінні із зворотним холодильником протягом 15 хвилин. Реакційну суміш влили в насичений водний розчин NH_4Cl і EtOAc і шари розділили. Водний шар екстрагували двічі за допомогою EtOAc. Органічні шари висушили над $MgSO_4$, відфільтрували, обробили силікагелем і евапорували. Сполуку очистили за допомогою хроматографії на силікагелі на 5 г колонці з використанням системи PXCT з елюцією при градієнті ДХМ : MeOH (100/0 до 90/10) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді безбарвного осаду (0.054 г; 72%). MS (ESI): m/z = 416.11 $[M+H]^+$.

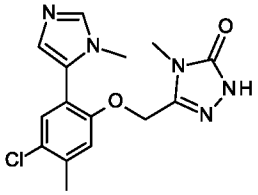
Стадія 4: 3-[[4-хлор-5-метил-2-[2-метил-5-(трифторметил)піразол-3-іл]фенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он



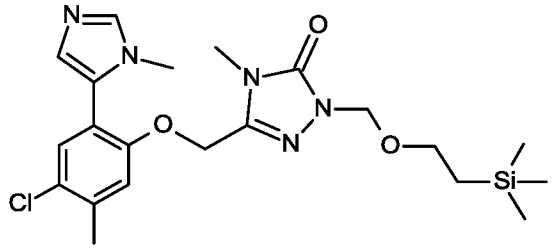
До розчину 3-[[4-хлор-5-метил-2-[2-метил-5-(трифторметил)піразол-3-іл]фенокси]метил]-5-метокси-4-метил-1,2,4-триазолу (0.05 г) в AcOH (826 мкл) додали HBr 48% в H_2O (261 мкл) і прозорий безбарвний розчин перемішували при кипінні із зворотним холодильником протягом 15 хвилин. Потім реакційну суміш евапорували. Залишок розчинили в водному насиченому розчині $NaHCO_3$ і EtOAc і шари розділили. Водний шар екстрагували двічі за допомогою EtOAc. Органічні шари промили сольовим розчином, висушили над $MgSO_4$, відфільтрували і евапорували. Залишок очистили за допомогою хроматографії на силікагелі на 5 г колонці з використанням системи PXCT (ISCO) з елюцією при градієнті н-гептан : EtOAc (100/0 до 0/100) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді безбарвної смоли (0.036 г; 75%). MS (ESI): m/z = 402.10 $[M+H]^+$.

Приклад B27:

3-[[4-хлор-5-метил-2-(3-метилімідазол-4-іл)фенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он

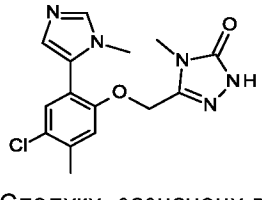


Стадія 1: 5-[4-хлор-5-метил-2-(3-метил-3H-імідазол-4-іл)-феноксиметил]-4-метил-2-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-2,4-дигідро-[1,2,4]триазол-3-он



Суміш 5-(4-хлор-2-йод-5-метил-феноксиметил)-4-метил-2-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-2,4-дигідро-[1,2,4]триазол-3-ону (220 мг, приклад 22, Стадія 2), 1-метил-1H-імідазол-5-боронової кислоти пінаколового ефіру (180 мг, CAS: 942070-72-6), триосновного фосфату калію (183 мг, CAS: 7778-53-2), трициклогексилфосфіну (2 мг, CAS: 2622-14-2) в діоксані (4 мл) і H_2O (20 мл) продули аргоном протягом 20 хв. Потім трис(дибензиліденацетон)дипаладій(0) (4мг, CAS: 52409-22-0) додали і суміш нагрівали при 120°C в мікрохвильовій печі протягом 1 години. Суміш відфільтрували через шар целіту. Фільтрат евапорували з одержанням залишку, який розчинили в EtOAc (30 мл) і промили H_2O (40 мл) і сольовим розчином (40 мл). Органічний шар висушили над Na_2SO_4, відфільтрували і евапорували при зниженому тиску. Одержаний неочищений матеріал очистили за допомогою флеш-хроматографії через силікагель (1-5% MeOH/ДХМ) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді коричневої рідини (180 мг, 90%). MS (ESI): m/z = 464.4 $[M+H]^+$.

Стадія 2: 3-[[4-хлор-5-метил-2-(3-метилімідазол-4-іл)фенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он

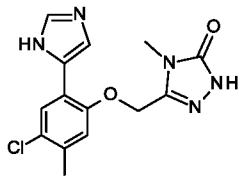


Сполуку, зазначену в заголовку, одержали за аналогією з Проміжною сполукою B22, Стадія 4, з 5-[4-хлор-5-метил-2-(3-метил-3H-імідазол-4-іл)-феноксиметил]-4-метил-2-(2-

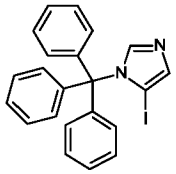
триметилсиланіл-етоксиметил)-2,4-дигідро-[1,2,4]триазол-3-ону (0.160 г) у вигляді сіро-білого осаду (28 мг, 24%). MS (ESI): m/z = 334.0 $[M+H]^+$.

Приклад B28:

3-[[4-хлор-2-(1H-імідазол-5-іл)-5-метилфенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он

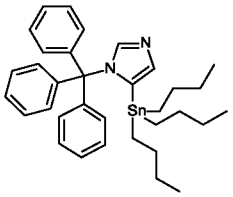


Стадія 1: 5-йодо-1-тритил-1H-імідазол



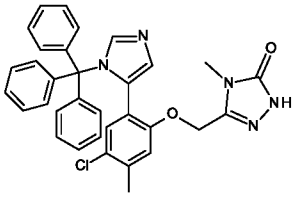
До розчину 4-йод-1H-імідазолу (2.05 г, CAS: 71759-89-2) і тритилхлориду (4.4 г, CAS: 76-83-5) в ДМФ (35 мл) додали триетиламін (3.04 мл, CAS: 121-44-8) при 0 °C. Реакційну суміш повільно нагріли до КТ і перемішували протягом 48 годин. Реакційну суміш потім влили в H_2O (150 мл). Осад відфільтрували, промили H_2O (60 мл) і висушили при зниженому тиску. Одержаний неочищений матеріал очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням силікагелю (EtOAc) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді білого осаду (4.3 г, 93%). Rf= 0.50 (10% EtOAc/гексан).

Стадія 2: 5-Трибутилстананіл-1-тритил-1H-імідазол



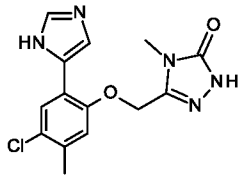
До розчину5-йод-1-тритил-1H-імідазолу (2.02 г) в ДХМ (50 мл) додали етилмагнію бромід (1.8 мл, 3M в діетиловому ефірі, CAS: 925-90-6). Реакційну суміш перемішували в атмосфері аргону при кімнатній температурі протягом 1 години. Хлорид трибутилолова (1.5 мл, CAS: 1461-22-9) додали в реакційну суміш і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розбавили за допомогою ДХМ (100 мл) і ретельно промили насиченим водним розчином NH_4Cl (100 мл), H_2O (100 мл) і сольовим розчином (100 мл). Органічну фазу висушили над Na_2SO_4, відфільтрували і евапорували з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді білого осаду (2.7 г, 97%), який використовували на наступній стадії без додаткового очищення. Rf= 0.60 (10% EtOAc/гексан).

Стадія 3: 5-[4-хлор-5-метил-2-(3-тритил-3H-імідазол-4-іл)-феноксиметил]-4-метил-2,4-дигідро-[1,2,4]триазол-3-он



Сполуку, зазначену в заголовку, одержали за аналогією з прикладом 23, з 5-(4-хлор-2-йод-5-метил-феноксиметил)-4-метил-2,4-дигідро-[1,2,4]триазол-3-ону (Приклад 22, Стадія 1) і 5-трибутилстананіл-1-тритил-1H-імідазолу у вигляді жовтого осаду. MS (EI): m/z = 562.3 $[M+H]^+$.

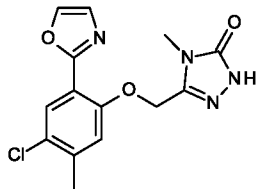
Стадія 4: 3-[[4-хлор-2-(1H-імідазол-5-іл)-5-метилфенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он



До розчину 5-[4-хлор-5-метил-2-(3-тритил-3H-імідазол-4-іл)-феноксиметил]-4-метил-2,4-дигідро-[1,2,4]триазол-3-ону (80 мг) в ДХМ (5 мл) додали HCl (0.5 мл, 4 н в діоксані, CAS: 7647-01-0) при 25 °C і одержану суміш перемішували протягом 4 годин. Реакційну суміш евапорували і одержану суміш очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням силікагелю (10% MeOH/ДХМ) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді білого осаду (12 мг, 26%). MS (ESI): m/z = 320.2 $[M+H]^+$.

Приклад B29:

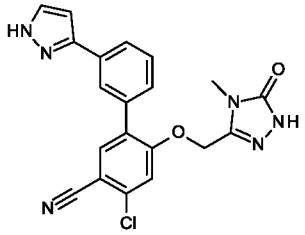
3-[[4-хлор-5-метил-2-(1,3-оксазол-2-іл)фенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он



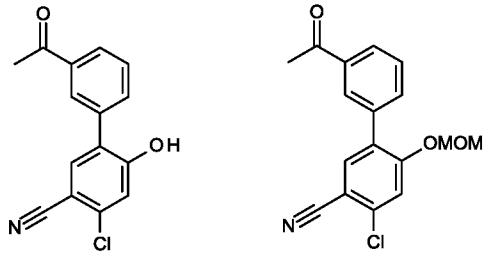
Сполуку, зазначену в заголовку, одержали за аналогією з прикладом B23 з 5-(4-хлор-2-йод-5-метил-феноксиметил)-4-метил-2,4-дигідро-[1,2,4]триазол-3-ону (150 мг, приклад B22, Стадія 1) і 2-трибутилстананілоксазолу (207 мг, CAS: 145214-05-7). Сполуку одержали у вигляді білого осаду (9 мг, 7%). MS (ESI): m/z = 320.9 $[M+H]^+$.

Приклад B34:

2-хлор-4-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]-5-[3-(1H-піразол-3-іл)феніл]бензонітрил



Стадія 1:3'-ацетил-4-хлор-6-гідрокси-біфеніл-3-карбонітрил і 3'-ацетил-4-хлор-6-метоксиметокси-біфеніл-3-карбонітрил



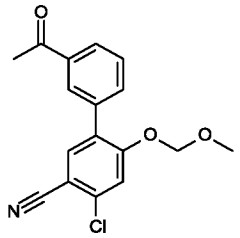
Сполуку, зазначену в заголовку, одержали за аналогією з Проміжною сполукою B31, Стадія 3, з 5-бромо-2-хлор-4-метоксиметокси-бензонітрилу (проміжна сполука B31, Стадія 2) (1.0 г) і 3-ацетил-фенілборонової кислоти (886 мг, CAS: 204841-19-0). Необхідно відзначити, що в даному випадку в якості вихідної сполуки використовували MOM-захищений фенол.

Ця реакція дала MOM-захищений фенол 3'-ацетил-4-хлор-6-метоксиметокси-біфеніл-3-карбонітрилу (270 мг, 24%, ^{1}H-NMR (400 MHz, ДМСО-D_6): 2.63 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 5.37 (s, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.62 (t, 1H, J=7.6), 7.80 (d, 1H, J=7.6), 7.98 (d, 1H, J=7.6), 8.03 (s, 1H), 8.10 (s, 1H)), а також вільний фенол 3'-ацетил-4-хлор-6-гідрокси-біфеніл-3-карбонітрилу (190 мг, 19%): ^{1}H-NMR (400 MHz, ДМСО-D_6): 2.63 (s, 3H), 7.19 (s, 1H), 7.53-7.63 (m, ~1H), 7.83 (d, 1H, J=8); 7.95 (d, 1H, J= 7.8), 7.97 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 11.48 (s, 1H).

Залежно від умов реакції MOM група може бути частково втрачена в даній реакції з одержанням вільного фенол 3'-ацетил-4-хлор-6-гідрокси-біфеніл-3-карбонітрилу. Цю сполуку

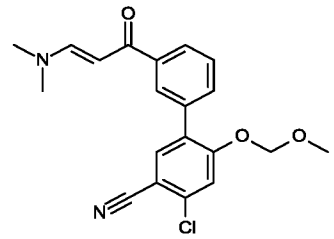
можна піддати стадії 2, як показано нижче, для повторного введення MOM групи. MOM захищений матеріал зі стадії 1 може бути використаний відразу на стадії 3.

Стадія 2: 3'-ацетил-4-хлор-6-метоксиметокси-біфеніл-3-карбонітрил



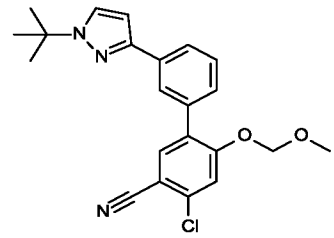
Сполуку, зазначену в заголовку, одержали за аналогією з Проміжною сполукою B31, Стадія 2, з 3'-ацетил-4-хлор-6-гідрокси-біфеніл-3-карбонітрилу (250 мг) шляхом взаємодії з NaH (44 мг, 60% в мінеральному маслі) і MOM-Cl (0.14 мл) і одержали у вигляді сіро-білого осаду (183 мг, 63%). ^{1}H-NMR (400 MHz, ДМСО-D_6): 2.63 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 5.37 (s, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.62 (t, 1H, J=7.6), 7.80 (d, 1H, J=7.6), 7.98 (d, 1H, J=7.6), 8.04 (s, 1H), 8.10 (s, 1H).

Стадія 3: 4-хлор-3'-((E)-3-диметиламіно-акрилоїл)-6-метоксиметокси-біфеніл-3-карбонітрил



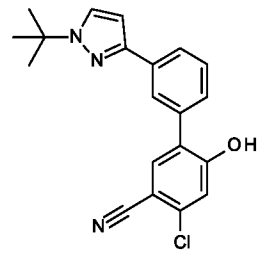
Розчин 3'-ацетил-4-хлор-6-метоксиметокси-біфеніл-3-карбонітрилу (180 мг) в ДМФ-DMA (2.5 мл) нагрівали до 80°C протягом 16 г. Реакційну суміш охолодили до 25°C і всі летючі компоненти евапорували при зниженому тиску. Залишений залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії через силікагель (80-100% EtOAc/гексан) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (140 мг, 66%), у вигляді сіро-білого осаду. MS (ESI): m/z = 370.9 $[M+H]^+$.

Стадія 4: 3'-(1-трет-бутил-1H-піразол-3-іл)-4-хлор-6-метоксиметокси-біфеніл-3-карбонітрил



До розчину 4-хлор-3'-((E)-3-диметиламіно-акрилоїл)-6-метоксиметокси-біфеніл-3-карбонітрилу (140 мг) в EtOH (20 мл) додали трет-бутил-гідразин (70.37 мг, CAS: 7400-27-3) при 0°C. Реакційну суміш нагрівали до кипіння протягом 12 г. Суміш потім охолодили до 25°C і всі летючі компоненти видалили при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії через силікагель (10-15% EtOAc/гексан) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (110 мг, 73%), у вигляді сіро-білого осаду. MS (ESI): m/z = 396.0 $[M+H]^+$.

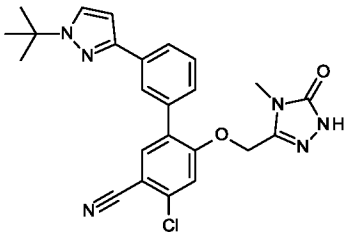
Стадія 5: 3'-(1-трет-бутил-1H-піразол-3-іл)-4-хлор-6-гідрокси-біфеніл-3-карбонітрил



До розчину 3'-(1-трет-бутил-1H-піразол-3-іл)-4-хлор-6-метоксиметокси-біфеніл-3-карбонітрилу (110 мг) в безводному ДХМ (10 мл) додали HCl в діоксані (1 мл) при 0°C і реакційну суміш перемішували при 25°C протягом 32 г. Суміш розбавили за допомогою ДХМ (30 мл) і промили насиченим розчином $NaHCO_3$ і сольовим розчином, висушили над Na_2SO_4 і

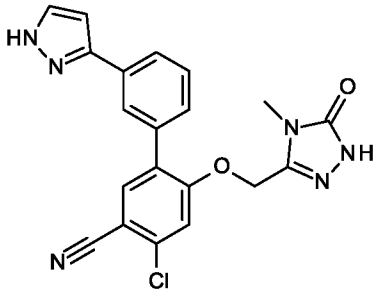
сконцентрували. Залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії через силікагель (1-2% MeOH/ДХМ) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (45 мг, 46%), у вигляді сіро-білого осаду. MS (ESI): m/z = 352.2 $[M+H]^+$.

Стадія 6: 3'-(1-трет-бутил-1H-піразол-3-іл)-4-хлор-6-(4-метил-5-оксо-4,5-дигідро-1H-[1,2,4]триазол-3-ілметокси)-біфеніл-3-карбонітрил



Сполуку, зазначену в заголовку, одержали за аналогією з прикладом B1 з 3'-(1-трет-бутил-1H-піразол-3-іл)-4-хлор-6-гідрокси-біфеніл-3-карбонітрилу (80 мг) і 3-(хлорметил)-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-ону (34 мг) у вигляді сіро-білого осаду (45 мг, 43%). MS (ESI): m/z = 463.0 $[M+H]^+$.

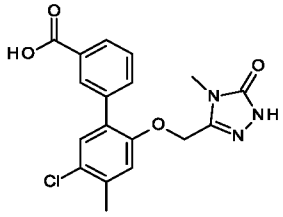
Стадія 7: 2-хлор-4-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]-5-[3-(1H-піразол-3-іл)феніл]бензонітрил



Розчин 3'-(1-трет-бутил-1H-піразол-3-іл)-4-хлор-6-(4-метил-5-оксо-4,5-дигідро-1H-[1,2,4]триазол-3-ілметокси)-біфеніл-3-карбонітрилу (45 мг в мурашиній кислоті (4 мл) нагрівали до 85°C протягом 6 г. Потім, всі летючі компоненти видалили і залишок розбавили за допомогою ДХМ (20 мл) і промили водою і сольовим розчином, висушили над Na_2SO_4 і сконцентрували. Одержаний матеріал очистили шляхом колонкової хроматографії через силікагель (2-3% MeOH/ДХМ) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (15 мг, 37%), у вигляді сіро-білого осаду. MS (ESI): m/z = 407.2 $[M+H]^+$.

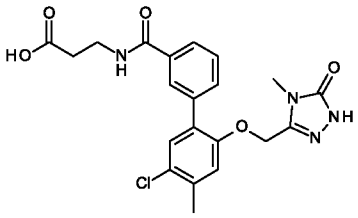
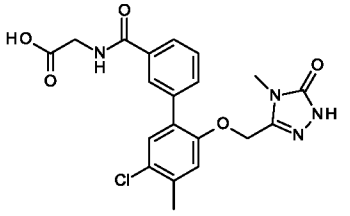
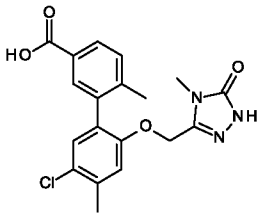
Приклад B43:

3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]бензойна кислота



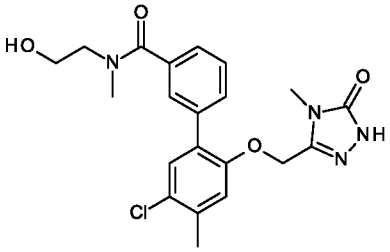
Метил 3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]бензоат (36.0 мг, приклад B42) суспендували в ТГФ (1.5 мл) при кімнатній температурі. MeOH додали по краплях до розчинення всіх речовин. Потім розчин моногідрату гідроксиду літію (11.7 мг) в воді (280 мкл) додали по краплях. Невелика кількість білого осаду преципітувалася. Знову додали MeOH по краплях до повного розчинення. Безбарвний розчин потім перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Летючі компоненти видалили і залишений залишок розчинили в воді. pH довели до 2 шляхом додавання 1 н HCl. Преципітат відфільтрували, промили невеликою кількістю води і висушили з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку у вигляді білого осаду (31 мг, 89%). MS (ESI): m/z = 374.1 $[M+H]^+$.

Наступні приклади були синтезовані за аналогією з прикладом B43:

Пр.	Систематична назва	Вихідна сполука	MS, m/z
B47	3-[[3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]бензоїл]аміно]-пропанова кислота 	Метил 3-[[3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]бензоїл]-аміно]пропаноат Приклад B44	445.2 $[M+H]^+$
B48	2-[[3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]бензоїл]аміно]оцтова кислота 	Етил 2-[[3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]бензоїл]-аміно]ацетат Приклад B46	431.1 $[M+H]^+$
B50	3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-4-метилбензойна кислота 	Метил 3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-4-метилбензоат Приклад B49	388.2 $[M+H]^+$

Приклад B45:

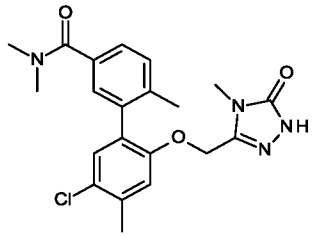
3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-N-(2-гідроксіетил)-N-метилбензамід



3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]бензойну кислоту (23.0 мг, приклад B43) розчинили в N,N-диметилформаміді (0.5 мл). Потім HATU (35.1 мг) і основу Хуніга (19.9 мг, 26.9 мкл) додали при кімнатній температурі, з подальшим розчином 2-(метиламіно)етанолу (6.47 мг) в N,N-диметилформаміді (0.5 мл). Світло-жовтий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г. Реакційну суміш розбавили насиченим розчином NH_4Cl і екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти промили водою і сольовим розчином, висушили над Na_2SO_4 і евапорували. Залишок очистили за допомогою ВЕРХ (Gemini NX колонка, ацетонітрил/вода (що містить 0.05% мурашиної кислоти) 85:15) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді білого осаду (10 мг, 38%). MS (ESI): m/z = 431.2 $[M+H]^+$.

Приклад B51:

3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-N,N,4-триметилбензамід

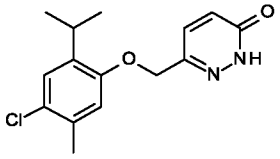


Сполуку, зазначену в заголовку, одержали за аналогією з прикладом B47 з 3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-4-метилбензойної кислоти (23 мг, приклад B50) і гідрохлориду диметиламіну (6.77 мг) у вигляді білого осаду (14 мг, 57%). MS (ESI): m/z = 415.2 $[M+H]^+$.

Приклади C: Сполуки з піридазиноновою основною групою

Приклад C1:

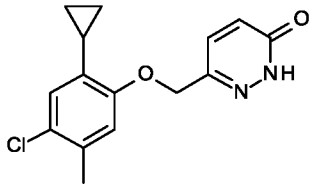
3-[(4-хлор-5-метил-2-пропан-2-ілфенокси)метил]-1H-піридазин-6-он



До розчину3-хлор-6-[(4-хлор-2-ізопропіл-5-метил-фенокси)метил]піридазину (60 мг, проміжна сполука C1-A) в EtOH (3 мл) додали водний 3M NaOH (0.642 мл) і реакційну суміш нагрівали при кипінні із зворотним холодильником протягом 16 годин. Реакційну суміш влили в H_2O і EtOAc і шари розділили. Органічний шар висушили над Na_2SO_4, відфільтрували і сконцентрували під вакуумом. Матеріал очистили за допомогою флеш-хроматографії через силікагель (0-3% MeOH/ДХМ) з одержанням з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді сіро-білого осаду (0.005 г, 9%). MS (ESI): m/z = 293.11 $[M]^+$.

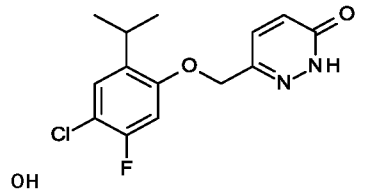
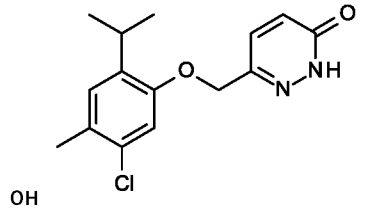
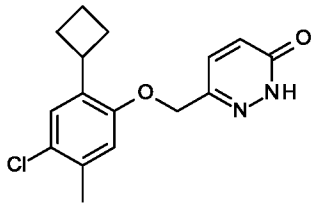
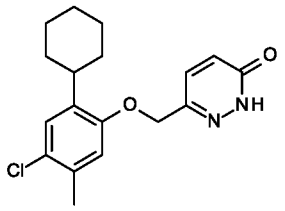
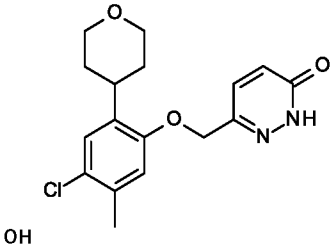
Приклад C2:

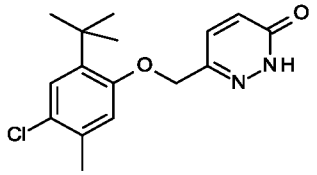
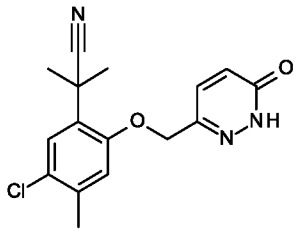
3-[(4-хлор-2-циклопропіл-5-метилфенокси)метил]-1H-піридазин-6-он



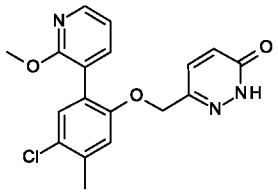
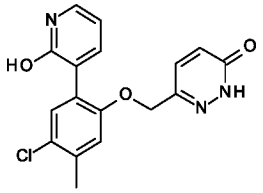
Розчин 3-хлор-6-(4-хлор-2-циклопропіл-5-метил-феноксиметил)-піридазину (45 мг, проміжна сполука C2-A) кип'ятили із зворотним холодильником в льодяній оцтовій кислоті (5 мл) при 120°C протягом 16 годин. Потім розчинник вдалили при зниженому тиску. Залишок розчинили в ДХМ і органічну частину промили насиченим розчином $NaHCO_3$ і сольовим розчином, висушили над безводним Na_2SO_4, відфільтрували і сконцентрували при зниженому тиску. Продукт очистили шляхом препаративної ВЕРХ (NH_4OAc/CH_3CN) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді білого осаду (30 мг, 71%). MS: (ESI): m/z = 291.4 $[M+H]^+$.

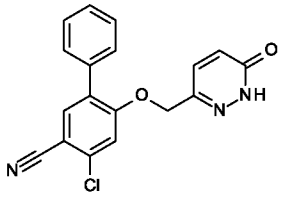
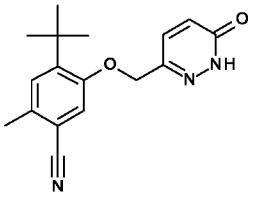
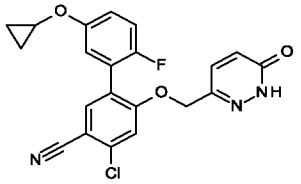
Наступні приклади були синтезовані з відповідних структурних елементів/проміжних сполук за аналогією з прикладом C2:

Пр.	Систематична назва	Структурний елемент/проміжна сполука	MS, m/z
C3	3-[(4-хлор-5-фтор-2-пропан-2-ілфенокси)метил]-1H-піридазин-6-он 	3-хлор-6-(4-хлор-5-фтор-2-ізопропіл-феноксиметил)-піридазин Проміжна сполука C3-A	297.2 $[M+H]^+$
C4	3-[(5-хлор-4-метил-2-пропан-2-ілфенокси)метил]-1H-піридазин-6-он 	3-хлор-6-(5-хлор-2-ізопропіл-4-метил-феноксиметил)-піридазин Проміжна сполука C4-A	293.2 $[M+H]^+$
C5	3-[(4-хлор-2-циклобутил-5-метилфенокси)метил]-1H-піридазин-6-он 	3-хлор-6-(4-хлор-2-циклобутил-5-метил-феноксиметил)-піридазин Проміжна сполука C5-A	305.2 $[M+H]^+$
C6	3-[(4-хлор-2-циклогексил-5-метилфенокси)метил]-1H-піридазин-6-он 	3-хлор-6-(4-хлор-2-циклогексил-5-метил-феноксиметил)-піридазин Проміжна сполука C6-A	333.3 $[M+H]^+$
C7	3-[[4-хлор-5-метил-2-(оксан-4-іл)фенокси]метил]-1H-піридазин-6-он 	3-хлор-6-[4-хлор-5-метил-2-(тетрагідро-піран-4-іл)-феноксиметил]-піридазин Проміжна сполука C7-A	335.1 $[M+H]^+$

Пр.	Систематична назва	Структурний елемент/проміжна сполука	MS, m/z
C8	3-[(2-трет-бутил-4-хлор-5-метилфенокси)метил]-1H-піридазин-6-он 	3-(2-трет-бутил-4-хлор-5-метил-феноксиметил)-6-хлор-піридазин Проміжна сполука C8-A	307.3 $[M+H]^+$
C9	2-[5-хлор-4-метил-2-[(6-оксо-1H-піридазин-3-іл)метокси]феніл]-2-метилпропаннітрил 	2-[5-хлор-2-(6-хлор-піридазин-3-ілметокси)-4-метил-феніл]-2-метил-пропіонітрил Проміжна сполука C9-A	318.0 $[M+H]^+$

Наступні приклади типу C були одержані з відповідних структурних елементів/проміжних сполук за аналогією з прикладом C2:

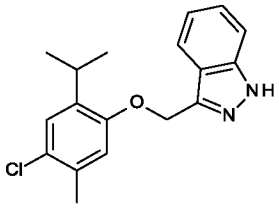
Пр.	Систематична назва	Структурний елемент/проміжна сполука	MS, m/z
C10	3-[[4-хлор-2-(2-метоксипіридин-3-іл)-5-метилфенокси]метил]-1H-піридазин-6-он 	3-хлор-6-[[4-хлор-2-(2-метоксипіридин-3-іл)-5-метилфенокси]метил] піридазин Проміжна сполука C10-A	358.2 $[M+H]^+$
C11	3-[[4-хлор-2-(2-гідроксипіридин-3-іл)-5-метилфенокси]метил]-1H-піридазин-6-он  (сполуку одержали у вигляді основного продукту з реакції одержання Прикладу C10)	3-хлор-6-[[4-хлор-2-(2-метоксипіридин-3-іл)-5-метилфенокси]метил]-піридазин Проміжна сполука C10-A	344.1 $[M+H]^+$

Пр.	Систематична назва	Структурний елемент/проміжна сполука	MS, m/z
C12	2-хлор-4-[(6-оксо-1H-піридазин-3-іл)метокси]-5-фенілбензонітрил 	2-хлор-4-[(6-хлорпіридазин-3-іл)метокси]-5-фенілбензонітрил Проміжна сполука C12-A	338.1 $[M+H]^+$
C13	4-трет-бутил-2-метил-5-[(6-оксо-1H-піридазин-3-іл)метокси]бензонітрил 	4-трет-бутил-5-[(6-хлорпіридазин-3-іл)метокси]-2-метилбензонітрил Проміжна сполука C13-A	298.2 $[M+H]^+$
C14	2-хлор-5-(5-циклопропілокси-2-фторфеніл)-4-[(6-оксо-1H-піридазин-3-іл)метокси]бензонітрил 	2-хлор-4-[(6-хлор-піридазин-3-іл)метокси]-5-(5-циклопропілокси-2-фторфеніл)бензонітрил Проміжна сполука C14-A	412.1 $[M+H]^+$

Приклади D: Сполуки з основними групами, що віносяться до індазолу, аза-індазолу і аналогічним

Приклад D2:

3-[(4-хлор-5-метил-2-пропан-2-ілфенокси)метил]-1H-індазол

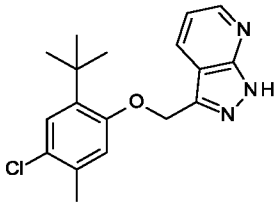


До розчину 4-хлор-2-ізопропіл-5-метилфенолу (0.15 г, CAS: 89-68-9) в ДМФ (1.5 мл) додали гідрид натрію (42.5 мг, 55-60% в мінеральному маслі) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хвилин. Суспензію трет-бутил 3-(бромометил)-1H-індазол-1-карбоксилату (253 мг CAS: 174180-42-8) в ДМФ (2.5 мл) потім додали по краплях. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 2.5 годин, реакційну суміш влили в суміш насиченого водного розчину NH_4Cl і етилацетат і шари розділили. Водний шар екстрагували двічі за допомогою етилацетату. Об'єднані органічні шари промили двічі за допомогою води і один раз сольовим розчином, висушили над $MgSO_4$, відфільтрували, і евапорували. Залишок очистили за допомогою хроматографії на силікагелі з використанням системи PXCT (з елюцією градієнтом н-гептан : етилацетат від 100/0 до 60/40). Одержане світло-коричневе масло (0.157 г) розчинили в дихлорметані (1.5 мл). Розчин охолодили до 0°C і додали трифтороцтову кислоту (1.85 г, 1.25 мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1.25 годин, реакційну суміш влили в суміш насиченого водного розчину $NaHCO_3$ і дихлорметан і шари розділили. Водний шар екстрагували двічі дихлорметаном. Об'єднані органічні шари промили

один раз сольовим розчином, висушили над $MgSO_4$, відфільтрували і евапорували. Залишок очистили за допомогою хроматографії на силікагелі з використанням системи РХСТ (з елюцією градієнтом н-гептан : етилацетат від 100/0 до 60/40) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді безбарвного масла (48 мг; 19%). MS (ESI): m/z = 315.13 $[M+H]^+$.

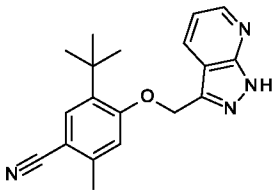
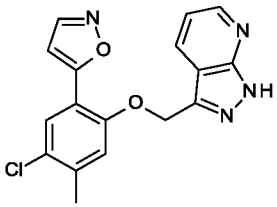
Приклад D3:

3-[(2-трет-бутил-4-хлор-5-метилфенокси)метил]-1H-піразоло[3,4-b]піридин



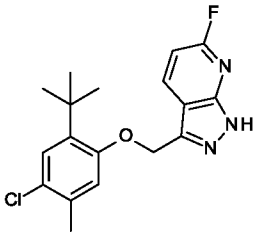
До розчину Проміжної сполуки D3-A (85.1 мг) в діоксані (3 мл) додали 4 н HCl в діоксані (495 мкл) і розчин перемішували при кімнатній температурі. Білий осад преципітувався і суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Потім додаткову кількість 4 н HCl в діоксані (495 мкл) додали і через 4 г при кімнатній температурі знову додали додаткову кількість 4 н HCl в діоксані (495 мкл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом додаткових 2 днів. Білу суспензію влили в насичений розчин $NaHCO_3$ і одержану суміш екстрагували за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні шари висушили над Na_2SO_4 і евапорували. Залишок очистили за допомогою хроматографії (10 г силікагель; гептан/EtOAc 90/10 – 70/30) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (54 мг, 83%) у вигляді білого осаду. MS (ESI): m/z = 330.2 $[M+H]^+$.

Наступні приклади були синтезовані за аналогією з прикладом D3.

Пр.	Систематична назва	Проміжна сполука	MS, m/z
D4	5-трет-бутил-2-метил-4-(1H-піразоло[3,4-b]піридин-3-ілметокси)бензонітрил 	Проміжна сполука D4-A	321.2 $[M+H]^+$
D5	5-[5-хлор-4-метил-2-(1H-піразоло[3,4-b]піридин-3-ілметокси)феніл]-1,2-оксазол 	Проміжна сполука D5-A	341.2 $[M+H]^+$

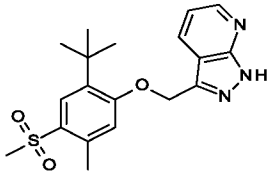
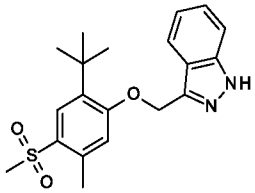
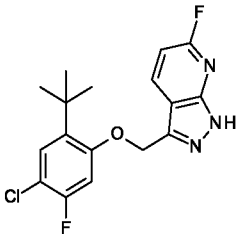
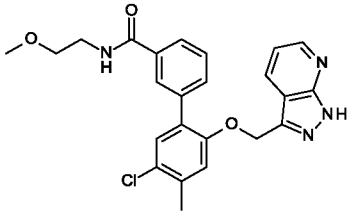
Приклад D6:

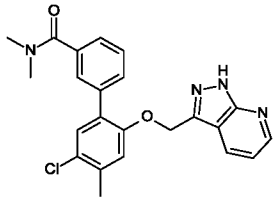
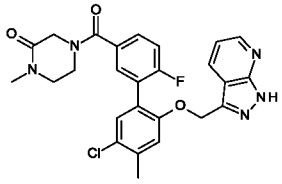
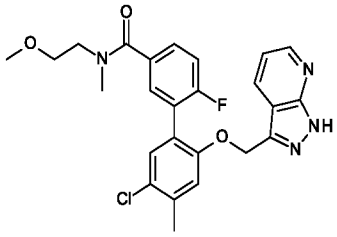
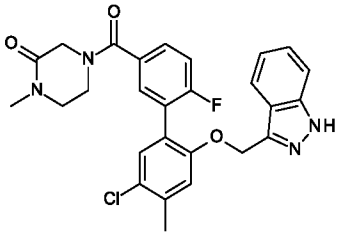
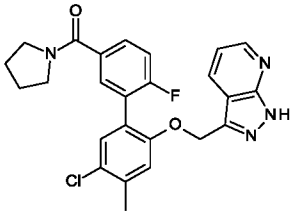
3-[(2-трет-бутил-4-хлор-5-метилфенокси)метил]-6-фтор-1H-піразоло[3,4-b]піридин

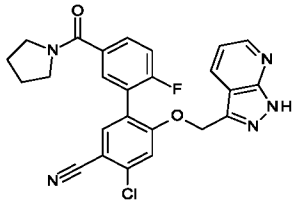
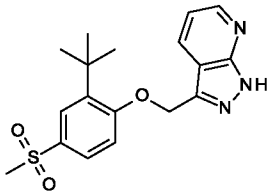


Розчин Проміжної сполуки D6-A (55.1 мг) в суміші ДХМ (1 мл) і трифтороцтової кислоти (0.4 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г. Потім розчин розбавили за допомогою ДХМ і його повільно додали в насичений розчин Na_2CO_3. Суміш екстрагували за допомогою ДХМ і об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, висушили над Na_2SO_4, відфільтрували, і евапорували. Залишений залишок очистили за допомогою хроматографії (5 г силікагель; ДХМ/MeOH 98:2) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (40 мг, 94%), у вигляді білого осаду. MS (ESI): m/z = 348.1 $[M+H]^+$.

Наступні приклади були синтезовані за аналогією з прикладом D6.

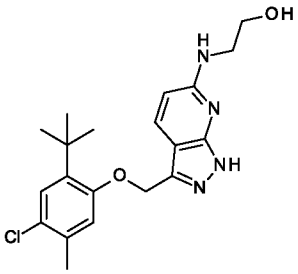
Пр.	Систематична назва	Проміжна сполука	MS, m/z
D9	3-[(2-трет-бутил-5-метил-4-метилсульфонілфенокси)метил]-1H-піразоло[3,4-b]піридин 	Проміжна сполука D9-A	374.2 $[M+H]^+$
D10	3-[(2-трет-бутил-5-метил-4-метилсульфонілфенокси)метил]-1H-індазол 	Проміжна сполука D10-A	373.2 $[M+H]^+$
D12	3-[(2-трет-бутил-4-хлор-5-фторфенокси)метил]-6-фтор-1H-піразоло[3,4-b]піридин 	Проміжна сполука D12-A	352.1 $[M+H]^+$
D16	3-[5-хлор-4-метил-2-(1H-піразоло[3,4-b]піридин-3-ілметокси)феніл]-N-(2-метоксіетил)бензамід 	Проміжна сполука D16-A	451.2 $[M+H]^+$

Пр.	Систематична назва	Проміжна сполука	MS, m/z
D18	3-[5-хлор-4-метил-2-(1H-піразоло[3,4-b]піридин-3-ілметокси)феніл]-N,N-диметилбензамід 	Проміжна сполука D18-A	421.2 $[M+H]^+$
D39	4-[3-[5-хлор-4-метил-2-(1H-піразоло[3,4-b]піридин-3-ілметокси)феніл]-4-фторбензоїл]-1-метилпіперазин-2-он 	Проміжна сполука D39-A	508.2 $[M+H]^+$
D40	3-[5-хлор-4-метил-2-(1H-піразоло[3,4-b]піридин-3-ілметокси)феніл]-4-фтор-N-(2-метоксіетил)-N-метилбензамід 	Проміжна сполука D40-A	483.16 $[M+H]^+$
D41	4-[3-[5-хлор-2-(1H-індазол-3-ілметокси)-4-метилфеніл]-4-фторбензоїл]-1-метилпіперазин-2-он 	Проміжна сполука D41-A	507.2 $[M+H]^+$
D42	[3-[5-хлор-4-метил-2-(1H-піразоло[3,4-b]піридин-3-ілметокси)феніл]-4-фторфеніл]-піролідин-1-ілметанон 	Проміжна сполука D42-A	465.14 $[M+H]^+$

Пр.	Систематична назва	Проміжна сполука	MS, m/z
D43	2-хлор-5-[2-фтор-5-(піролідин-1-карбоніл)феніл]-4-(1H-піразоло[3,4-b]піридин-3-ілметокси)бензонітрил 	Проміжна сполука D43-A	476.12 $[M+H]^+$
D45	3-[(2-трет-бутил-4-метилсульфонілфенокси)метил]-1H-піразоло[3,4-b]піридин 	Проміжна сполука D45-A	360.1 $[M+H]^+$

Приклад D7:

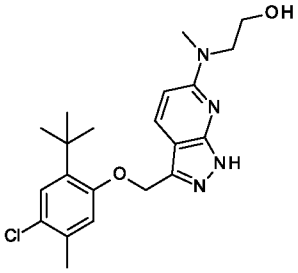
2-[[3-[(2-трет-бутил-4-хлор-5-метилфенокси)метил]-1H-піразоло[3,4-b]піридин-6-іл]аміно]етанол



Розчин Проміжної сполуки D6-A (99.9 мг) і етаноламіну (136 мг, 135 мкл) в N-метил-2-піролідиноні (1.8 мл) нагрівали до 95°C протягом ночі. Розчин охолодили до КТ, розбавили напівнасиченим сольовим розчином і суміш екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари промили водою і сольовим розчином, висушили над Na_2SO_4 і евапорували. Неочищену речовину очистили за допомогою хроматографії (20 г силікагель; ДХМ/MeOH 100/0 – 95/5) з одержанням білого осаду, який додатково очистили препаративною ВЕРХ з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (38 мг, 44%), у вигляді білого осаду. MS (ESI): m/z = 389.2 $[M+H]^+$.

Приклад D8:

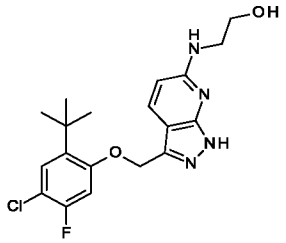
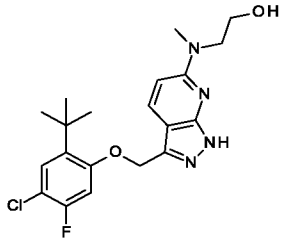
2-[[3-[(2-трет-бутил-4-хлор-5-метилфенокси)метил]-1H-піразоло[3,4-b]піридин-6-іл]-метиламіно]етанол



Розчин Проміжної сполуки D6-A (99.9 мг) і 2-(метиламіно)етанолу (167 мг, 178 мкл) в N-метил-2-піролідиноні (1.8 мл) нагрівали до 50°C протягом 5 г. Розчин охолодили до КТ, розбавили напівнасиченим сольовим розчином і екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари

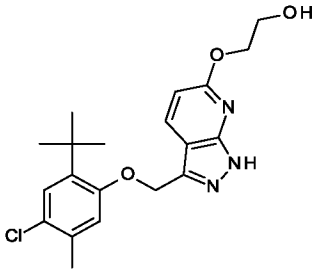
промили водою і сольовим розчином, висушили над Na_2SO_4 і евапорували. Залишок розчинили в ДХМ (2 мл) і додали трифтороцтову кислоту (0.4 мл). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв і потім влили в насичений розчин Na_2CO_3 і суміш екстрагували за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, висушили над Na_2SO_4 і евапорували. Залишок очистили за допомогою колоночної хроматографії (5 г силікагель; ДХМ/MeOH 98/2 – 95/5) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (41 мг, 46%), у вигляді білого осаду. MS (ESI): m/z = 403.2 $[M+H]^+$.

Наступні приклади були синтезовані за аналогією з прикладом D8.

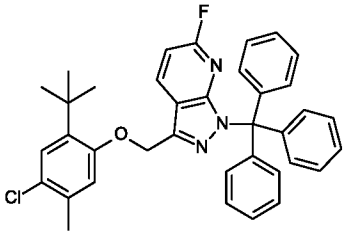
Пр.	Систематична назва	Проміжна сполука / Амін	MS, m/z
D11	2-[[3-[(2-трет-бутил-4-хлор-5-фторфенокси)метил]-1H-піразоло[3,4-b]піридин-6-іл]аміно]етанол 	Проміжна сполука D12-A і 2-аміноетанол	393.2 $[M+H]^+$
D14	2-[[3-[(2-трет-бутил-4-хлор-5-фторфенокси)метил]-1H-піразоло[3,4-b]піридин-6-іл]-метиламіно]етанол 	Проміжна сполука D12-A і 2-(метиламіно)етанол	407.2 $[M+H]^+$

Приклад D13:

2-[[3-[(2-трет-бутил-4-хлор-5-метилфенокси)метил]-1H-піразоло[3,4-b]піридин-6-іл]окси]етанол



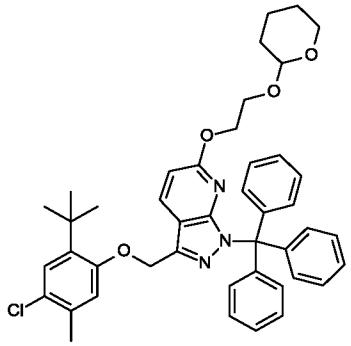
Стадія 1: 3-[(2-трет-бутил-4-хлор-5-метил-фенокси)метил]-6-фтор-1-тритил-піразоло[3,4-b]піридин



Гідрид натрію (23.2 мг, 55% в мінеральному маслі) суспендували в ДМФ (1 мл) і розчин 3-[(2-трет-бутил-4-хлор-5-метилфенокси)метил]-6-фтор-1H-піразоло[3,4-b]піридину (148 мг, приклад D6) в ДМФ (1 мл) додали по краплях при 0°C. Одержану коричневу суспензію перемішували при

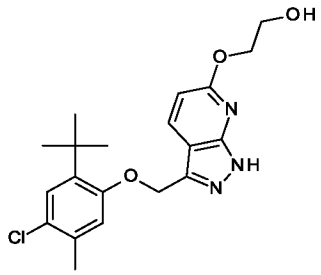
0 °C протягом 10 хв і потім при кімнатній температурі протягом 20 хв. Розчин тритилхлориду (=[хлор(дифеніл)метил]бензол) (125 мг в ДМФ (1 мл) потім додали при 0°C і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Обережно додали воду і суміш екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари промили водою і сольовим розчином, висушили над Na_2SO_4 і евапорували. Залишок очистили за допомогою хроматографії (20 г силікагель; гептан/EtOAc 98/2 – 90/10) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (186 мг, 74%), у вигляді білого осаду. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 1.29 (s, 9H), 2.25 (s, 3H), 5.34 (s, 2H), 6.64 (dd, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.20-7.35 (m, ~15H), 8.10 (dd, 1H).

Стадія 2: 3-[(2-трет-бутил-4-хлор-5-метил-фенокси)метил]-6-(2-тетрагідропіран-2-ілоксіетокси)-1-тритил-піразоло[3,4-b]піридин



Гідрид натрію (7.68 мг, 55% в мінеральному маслі) суспендували в DMA (1 мл). Потім розчин 2-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)етанолу (25.7 мг, 23.9 мкл, CAS: 2162-31-4) в DMA (1.5 мл) додали по краплях при 0 °C і одержану суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Потім білий каламутний розчин 3-[(2-трет-бутил-4-хлор-5-метил-фенокси)метил]-6-фтор-1-тритил-піразоло[3,4-b]піридину (83.2 мг) в DMA (1.5 мл) додали по краплях і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 г. Суміш обережно розбавили водою і екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промили водою і сольовим розчином, висушили над Na_2SO_4 і евапорували. Залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії (10 г силікагель; гептан/EtOAc 98/2 – 95/5) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (91 мг, 90%), у вигляді безбарвного масла. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 1.29 (s, ~9H); 1.45-1.88 (m,~6H), 2.24 (s, 3H), 3.35-3.51 (m, 2H), 3.60-3.70 (m, 1H), 3.75-3.88 (m, 2H), 4.50 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 6.50 (d, 1H, J=8.4), 6.94 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.20-7.30 (m, ~15H), 7.86 (d, 1H, J=8.7).

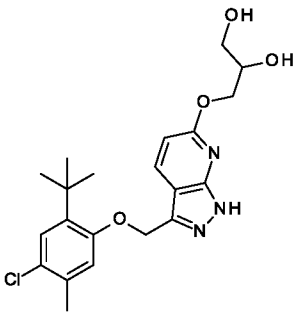
Стадія 3: 2-[[3-[(2-трет-бутил-4-хлор-5-метилфенокси)метил]-1H-піразоло[3,4-b]піридин-6-іл]окси]етанол



До розчину 3-[(2-трет-бутил-4-хлор-5-метил-фенокси)метил]-6-(2-тетрагідропіран-2-ілоксіетокси)-1-тритил-піразоло[3,4-b]піридину (83.8 мг) в ДХМ (1.5 мл) додали трифтороцтову кислоту (0.4 мл) по краплях і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Реакційну суміш розбавили за допомогою ДХМ і обережно додали в насичений розчин Na_2CO_3. Одержану суміш екстрагували за допомогою ДХМ і об'єднані екстракти промили насиченим розчином Na_2CO_3 і сольовим розчином, висушили над Na_2SO_4, і евапорували. Залишок очистили за допомогою хроматографії (10 г силікагель; гептан/EtOAc 90/10 – 50/50) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (36 мг, 79%), у вигляді білого осаду. MS (ESI): m/z = 390.2 $[M+H]^+$.

Приклад D15:

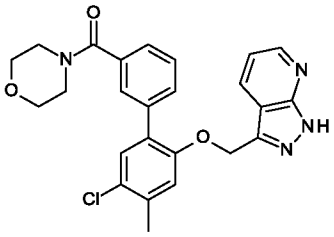
3-[[3-[(2-трет-бутил-4-хлор-5-метилфенокси)метил]-1H-піразоло[3,4-b]піридин-6-іл]окси]пропан-1,2-діол



Сполуку, зазначену в заголовку, одержали з 3-[(2-трет-бутил-4-хлор-5-метилфенокси)метил]-6-фтор-1H-піразоло[3,4-b]піридину (Приклад D6) за аналогією з прикладом D13 з використанням (2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метанолу замість 2-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)етанолу на стадії 2 і одержали у вигляді білого осаду. MS (ESI): m/z = 420.2 $[M+H]^+$.

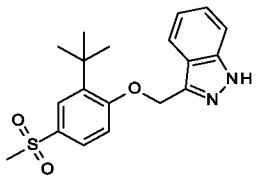
Приклад D17:

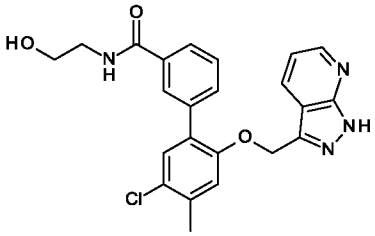
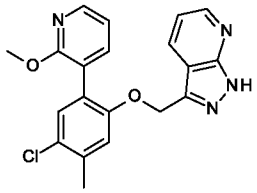
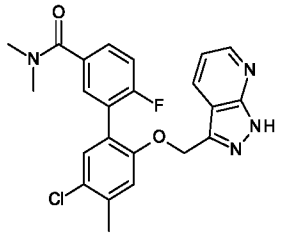
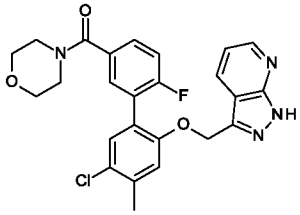
[3-[5-хлор-4-метил-2-(1H-піразоло[3,4-b]піридин-3-ілметокси)феніл]феніл]-морфолін-4-ілметанон

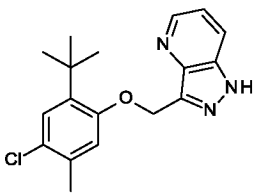
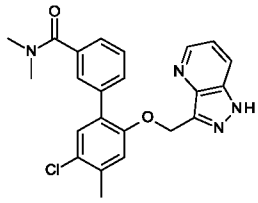
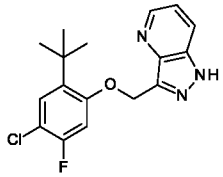
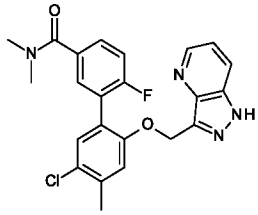


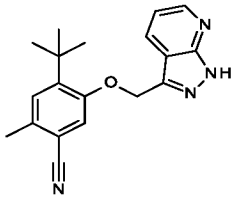
Суспензію Проміжної сполуки B10 (40.1 мг), трет-бутил 3-(бромометил)піразоло[3,4-b]піридин-1-карбоксилат (37.8 мг, CAS: 174180-76-8) і карбонат калію (41.7 мг) в ацетоні (1.5 мл) нагрівали до 50°C протягом 5.5 г. Реакційну суміш охолодили до КТ, розбавили водою і екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, висушили над Na_2SO_4 і евапорували. Залишок розчинили в ДХМ (2 мл) і трифтороцтову кислоту (0.2 мл) додали і розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г. Реакційну суміш погасили обережно шляхом додавання насиченого розчину Na_2CO_3 і екстрагували за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, висушили над Na_2SO_4 і евапорували. Залишок очистили за допомогою хроматографії (10 г силікагель; гептан/EtOAc 70/30 – 0/100) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (40 мг, 71%), у вигляді білого осаду. MS (ESI): m/z = 463.2 $[M+H]^+$.

Наступні приклади були синтезовані за аналогією з прикладом D17.

Пр.	Систематична назва	Структурні елементи	MS, m/z
D1	3-[(2-трет-бутил-4-метилсульфонілфенокси)метил]-1H-індазол 	трет-бутил 3-(бромометил)-1H-індазол-1-карбоксилат (CAS 174180-42-8) і Проміжна сполука A15	359.14 $[M+H]^+$

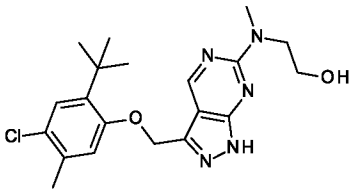
Пр.	Систематична назва	Структурні елементи	MS, m/z
D19	3-[5-хлор-4-метил-2-(1H-піразоло[3,4-b]піридин-3-ілметокси)феніл]-N-(2-гідроксіетил)бензамід 	трет-бутил 3-(бромометил)піразоло[3,4-b]піридин-1-карбоксилат (CAS: 174180-76-8) і Проміжна сполука B36	437.2 $[M+H]^+$
D20	3-[[4-хлор-2-(2-метоксипіридин-3-іл)-5-метилфенокси]метил]-1H-піразоло[3,4-b]піридин 	трет-бутил 3-(бромометил)піразоло[3,4-b]піридин-1-карбоксилат (CAS: 174180-76-8) і Проміжна сполука B53	381.1 $[M+H]^+$
D21	3-[5-хлор-4-метил-2-(1H-піразоло[3,4-b]піридин-3-ілметокси)феніл]-4-фтор-N,N-диметилбензамід 	трет-бутил 3-(бромометил)піразоло[3,4-b]піридин-1-карбоксилат (CAS: 174180-76-8) і Проміжна сполука B38	439.2 $[M+H]^+$
D22	[3-[5-хлор-4-метил-2-(1H-піразоло[3,4-b]піридин-3-ілметокси)феніл]-4-фторфеніл]-морфолін-4-ілметанон 	трет-бутил 3-(бромометил)піразоло[3,4-b]піридин-1-карбоксилат (CAS: 174180-76-8) і Проміжна сполука B40	481.2 $[M+H]^+$

Пр.	Систематична назва	Структурні елементи	MS, m/z
D23	3-[(2-трет-бутил-4-хлор-5-метилфенокси)метил]-1H-піразоло[4,3-b]піридин 	трет-бутил 3-(бромометил)піразоло[4,3-b]піридин-1-карбоксилат (CAS: 194278-49-4, одержаний відповідно до J. Med. Chem.1997, 40, 2709) і 2-трет-бутил-4-хлор-5-метил-фенол (CAS: 30894-16-7)	330.2 $[M+H]^+$
D24	3-[5-хлор-4-метил-2-(1H-піразоло[4,3-b]піридин-3-ілметокси)феніл]-N,N-диметилбензамід 	трет-бутил 3-(бромометил)піразоло[4,3-b]піридин-1-карбоксилат (CAS: 194278-49-4) і Проміжна сполука B12	421.2 $[M+H]^+$
D25	3-[(2-трет-бутил-4-хлор-5-фторфенокси)метил]-1H-піразоло[4,3-b]піридин 	трет-бутил 3-(бромометил)піразоло[4,3-b]піридин-1-карбоксилат (CAS: 194278-49-4) і Проміжна сполука A2	334.2 $[M+H]^+$
D28	3-[5-хлор-4-метил-2-(1H-піразоло[4,3-b]піридин-3-ілметокси)феніл]-4-фтор-N,N-диметилбензамід 	трет-бутил 3-(бромометил)піразоло[4,3-b]піридин-1-карбоксилат (CAS: 194278-49-4) і Проміжна сполука B38	439.2 $[M+H]^+$

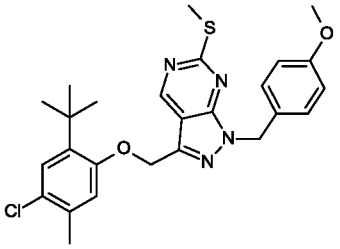
Пр.	Систематична назва	Структурні елементи	MS, m/z
D48	4-трет-бутил-2-метил-5-(1H-піразоло[3,4-b]піридин-3-ілметокси)бензонітрил 	трет-бутил 3-(бромометил)піразоло[3,4-b]піридин-1-карбоксилат (CAS: 174180-76-8) і Проміжна сполука A17	321.2 $[M+H]^+$

Приклад D26:

2-[[3-[(2-трет-бутил-4-хлор-5-метилфенокси)метил]-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-6-іл]-метиламіно]етанол

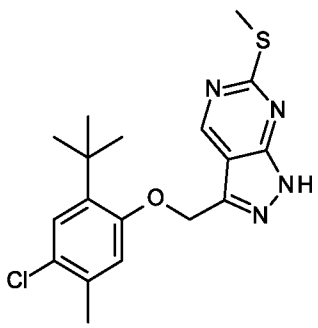


Стадія 1: 3-(2-трет-бутил-4-хлор-5-метил-феноксиметил)-1-(4-метокси-бензил)-6-метилсульфаніл-1H-піразоло[3,4-]піримідин



До розчину 2-трет-бутил-4-хлор-5-метил-фенолу (851 мг, CAS: 30894-16-7) в безводному ДМФ (50 мл) додали Cs_2CO_3 (1.61 г) і TBAI (122 мг) при 25°C і реакційну суміш перемішували при 25°C протягом 15 хв. Потім розчин 3-бромометил-1-(4-метокси-бензил)-6-метилсульфаніл-1H-піразоло[3,4-d]піримідину (1.26 г, проміжна сполука D26-B) в безводному ДМФ (10 мл) додали при 25°C і реакційну суміш перемішували протягом 16 г при 25°C. Суміш відфільтрували і фільтрат розбавили EtOAc і промили водою і сольовим розчином. Органічний шар висушили над Na_2SO_4, відфільтрували і евапорували при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії через силікагель (5-10% EtOAc в гексані) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (1.41 г, 86%), у вигляді сіро-білого осаду.MS (ESI): m/z = 497.1 $[M+H]^+$.

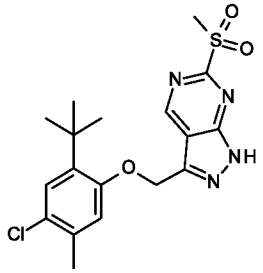
Стадія 2: 3-(2-трет-бутил-4-хлор-5-метил-феноксиметил)-6-метилсульфаніл-1H-піразоло[3,4-d]піримідин



Розчин 3-(2-трет-бутил-4-хлор-5-метил-феноксиметил)-1-(4-метокси-бензил)-6-метилсульфаніл-1H-піразоло[3,4-]піримідину (1.4 г) в 30% HBr в AcOH (30 мл) нагрівали до 80°C протягом 2 г. Реакційну суміш охолодили до 25°C, розбавили EtOAc і промили насиченим

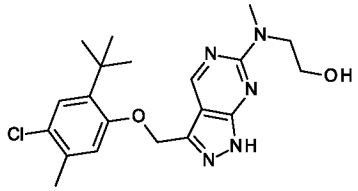
розчином $NaHCO_3$ і сольовим розчином. Органічний шар висушили над Na_2SO_4, відфільтрували і евапорували при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії через силікагель (15-50% EtOAc в гексані) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (750 мг, 71%), у вигляді сіро-білого осаду.MS (ESI): m/z = 377.2 $[M+H]^+$.

Стадія 3: 3-(2-трет-бутил-4-хлор-5-метил-феноксиметил)-6-метансульфоніл-1H-піразоло[3,4-d]піримідин



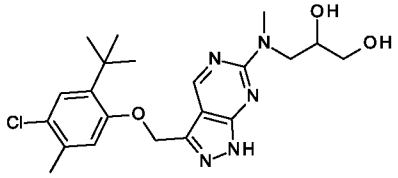
До розчину 3-(2-трет-бутил-4-хлор-5-метил-феноксиметил)-6-метилсульфаніл-1H-піразоло[3,4-d]піримідину (750 мг) в безводному ТГФ (100 мл) додали m-CPBA (1.03 г) при 25°C і реакційну суміш перемішували при 25°C протягом 16 г. Суміш розбавили EtOAc і промили насиченим водним розчином тіосульфату натрію і сольовим розчином. Органічний шар висушили над Na_2SO_4, відфільтрували і евапорували при зниженому тиску. Одержаний залишок очистили шляхом колонкової хроматографії через силікагель (30-50% EtOAc в гексані) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (580 мг, 71%), у вигляді сіро-білого осаду. MS (ESI): m/z = 409.3 $[M+H]^+$.

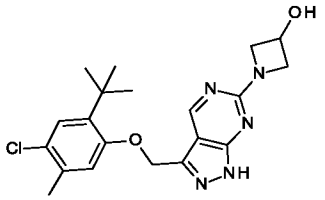
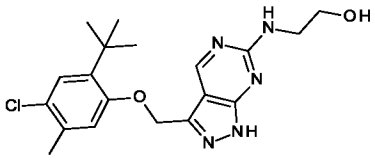
Стадія 4: 2-{[3-(2-трет-бутил-4-хлор-5-метил-феноксиметил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-6-іл]-метил-аміно}-етанол



До розчину 3-(2-трет-бутил-4-хлор-5-метил-феноксиметил)-6-метансульфоніл-1H-піразоло[3,4-d]піримідину (45 мг в діоксані (10 мл) при 25°C додали 2-метиламіно-етанол (24.82 мг) з подальшим Et_3N (0.03 мл) і реакційну суміш нагрівали до кипіння протягом 3 г. Суміш охолодили до 25°C і всі летючі компоненти видалили при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії через силікагель (60-70% EtOAc в гексані) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (12 мг, 27%) у вигляді сіро-білого осаду. MS (ESI): m/z = 404.4 $[M+H]^+$.

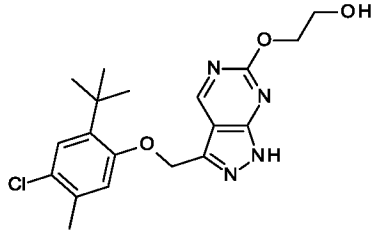
Наступні приклади були синтезовані за аналогією з прикладом D26 з 3-(2-трет-бутил-4-хлор-5-метил-феноксиметил)-6-метансульфоніл-1H-піразоло[3,4-d]піримідину (Приклад D26, Стадія 3) в аналогічних реакційних умовах, як описано в прикладі D26, Стадія 4, з відповідним амінореагентом:

Пр.	Систематична назва	Амінореагент	MS, m/z
D27	3-[[3-[(2-трет-бутил-4-хлор-5-метилфенокси)метил]-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-6-іл]-метиламіно]пропан-1,2-діол 	3-метиламіно-пропан-1,2-діол	434.2 $[M+H]^+$

Пр.	Систематична назва	Амінореагент	MS, m/z
D29	1-[3-[(2-трет-бутил-4-хлор-5-метилфенокси)метил]-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-6-іл]азетидин-3-ол 	3-(гідрокси)азетидину гідрохлорид	402.3 $[M+H]^+$
D30	2-[[3-[(2-трет-бутил-4-хлор-5-метилфенокси)метил]-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-6-іл]аміно]етанол 	2-аміно-етанол	390.4 $[M+H]^+$

Приклад D31:

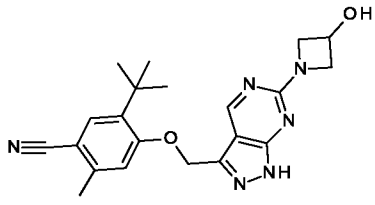
2-[[3-[(2-трет-бутил-4-хлор-5-метилфенокси)метил]-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-6-іл]окси]етанол



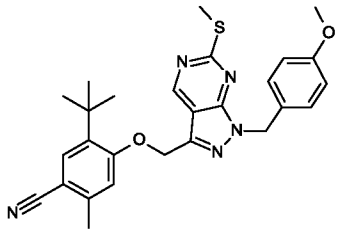
Суміш 3-(2-трет-бутил-4-хлор-5-метил-феноксиметил)-6-метансульфоніл-1H-піразоло[3,4-d]піримідину (150 мг, приклад D26, Стадія 3), етан-1,2-діолу (1 мл) і Et_3N (0.103 мл) нагрівали до 100°C протягом 6 г. Реакційну суміш охолодили до 25°C, розбавили EtOAc і промили водою і сольовим розчином. Органічний шар висушили над Na_2SO_4, відфільтрували і евапорували при зниженому тиску. Залишок очистили препаративною ВЕРХ з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (29 мг, 20%) у вигляді сіро-білого осаду.MS (ESI): m/z = 391.2 $[M+H]^+$.

Приклад D32:

5-трет-бутил-4-[[6-(3-гідроксіазетидин-1-іл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-3-іл]метокси]-2-метилбензонітрил

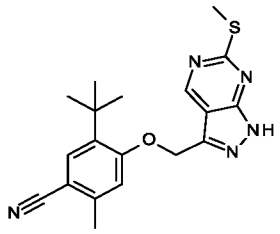


Стадія 1: 5-трет-бутил-4-[1-(4-метокси-бензил)-6-метилсульфаніл-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-3-ілметокси]-2-метил-бензонітрил



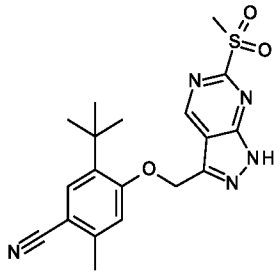
Сполуку, зазначену в заголовку, одержали за аналогією з прикладом D26, Стадія 1 з 3-бромометил-1-(4-метокси-бензил)-6-метилсульфаніл-1H-піразоло[3,4-d]піримідину (400 мг, проміжна сполука D26-B) і 5-трет-бутил-4-гідрокси-2-метил-бензонітрилу (259.31 мг, Проміжна сполука A16) і одержали у вигляді сіро-білого осаду (450 мг, 87%). MS (ESI): m/z = 488.5 $[M+H]^+$.

Стадія 2: 5-трет-бутил-2-метил-4-(6-метилсульфаніл-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-3-ілметокси)-бензонітрил



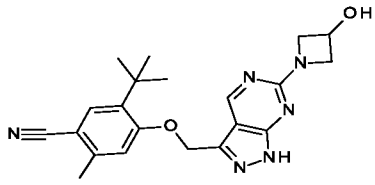
Сполуку, зазначену в заголовку, одержали за аналогією з прикладом D26, Стадія 2 з 5-трет-бутил-4-[1-(4-метокси-бензил)-6-метилсульфаніл-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-3-ілметокси]-2-метил-бензонітрилу (450 мг) і одержали у вигляді сіро-білого осаду (225 мг, 66%). MS (ESI): m/z = 368.2 $[M+H]^+$.

Стадія 3: 5-трет-бутил-4-(6-метансульфоніл-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-3-ілметокси)-2-метил-бензонітрил



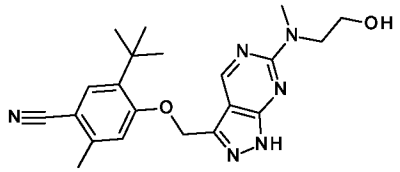
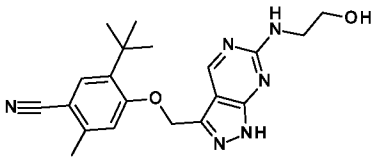
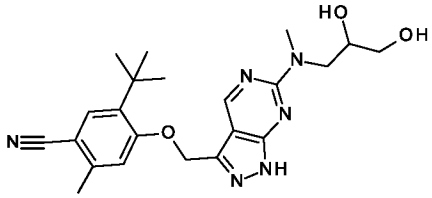
Сполуку, зазначену в заголовку, одержали за аналогією з прикладом D26, Стадія 3, з 5-трет-бутил-2-метил-4-(6-метилсульфаніл-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-3-ілметокси)-бензонітрилу (700 мг) і одержали у вигляді сіро-білого осаду (580 мг, 76%). MS (ESI): m/z = 400.2 $[M+H]^+$.

Стадія 4: 5-трет-бутил-4-[[6-(3-гідроксіазетидин-1-іл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-3-іл]метокси]-2-метилбензонітрил



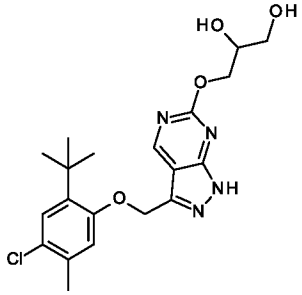
Сполуку, зазначену в заголовку, одержали за аналогією з прикладом D26, Стадія 4, з 5-трет-бутил-4-(6-метансульфоніл-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-3-ілметокси)-2-метил-бензонітрилу (100 мг) і 3-(гідрокси)азетидину гідрохлориду (82.0 мг) і одержали у вигляді сіро-білого осаду (35 мг, 36%). MS (ESI): m/z = 393.3 $[M+H]^+$.

Наступні приклади були синтезовані за аналогією з прикладом D32 з 5-трет-бутил-4-(6-метансульфоніл-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-3-ілметокси)-2-метил-бензонітрилу (Приклад D32, Стадія 3) в аналогічних реакційних умовах, як описано в прикладі D26, Стадія 4, з відповідним амінореагентом:

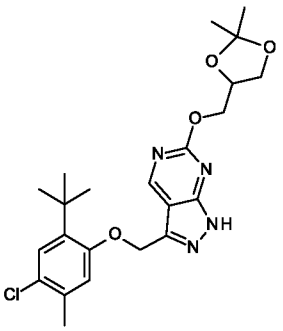
Пр.	Систематична назва	Амінореагент	MS, m/z
D33	5-трет-бутил-4-[[6-[2-гідроксіетил(метил)аміно]-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-3-іл]метокси]-2-метилбензонітрил 	2-метиламіно-етанол	425.2 $[M+H]^+$
D35	5-трет-бутил-4-[[6-(2-гідроксіетиламіно)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-3-іл]метокси]-2-метилбензонітрил 	2-аміно-етанол	381.2 $[M+H]^+$
D36	5-трет-бутил-4-[[6-[2,3-дигідроксипропіл(метил)аміно]-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-3-іл]метокси]-2-метилбензонітрил 	3-метиламіно-пропан-1,2-діол	395.4 $[M+H]^+$

Приклад D34:

3-[[3-[(2-трет-бутил-4-хлор-5-метилфенокси)метил]-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-6-іл]окси]пропан-1,2-діол

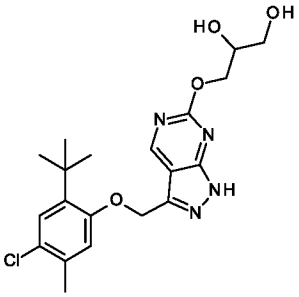


Стадія 1: 3-(2-трет-бутил-4-хлор-5-метил-феноксиметил)-6-(2,2-диметил-[1,3]діоксолан-4-ілметокси)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин



Суміш 3-(2-трет-бутил-4-хлор-5-метил-феноксиметил)-6-метансульфоніл-1H-піразоло[3,4-d]піримідину (150 мг, приклад D26, Стадія 3), (2,2-диметил-[1,3]діоксолан-4-іл)-метанолу (1 мл) і Et_3N (0.103 мл) нагріли до 100°C протягом 3 г. Реакційну суміш охолодили до 25°C і всі летючі компоненти евапорували при зниженому тиску. Залишок розбавили EtOAc і органічну фазу промили водою і сольовим розчином. Органічний шар висушили над Na_2SO_4 і евапорували при зниженому тиску з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, яку використовували на наступній реакційній стадії без додаткового очищення.MS (ESI): m/z = 461.1 $[M+H]^+$.

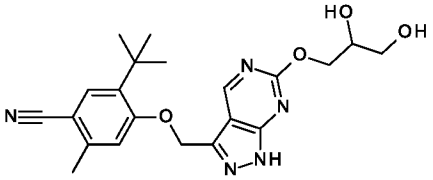
Стадія 2: 3-[3-(2-трет-бутил-4-хлор-5-метил-феноксиметил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-6-ілокси]-пропан-1,2-діол



Розчин 3-(2-трет-бутил-4-хлор-5-метил-феноксиметил)-6-(2,2-диметил-[1,3]діоксолан-4-ілметокси)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину (135 мг в 2 н водної HCl (15 мл) перемішували при 25°C протягом 16 г. Реакційну суміш розбавили за допомогою ДХМ і органічний шар розділили, промили насиченим водним розчином $NaHCO_3$ і сольовим розчином, висушили над Na_2SO_4 і евапорували при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою ВЕРХ з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (36 мг, 29%), у вигляді сіро-білого осаду.MS (ESI): m/z = 421.2 $[M+H]^+$.

Приклад D37:

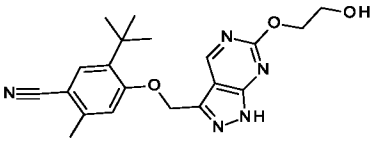
5-трет-бутил-4-[[6-(2,3-дигідроксипропокси)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-3-іл]метокси]-2-метилбензонітрил



Сполуку, зазначену в заголовку, одержали за аналогією з прикладом D34, Стадії 1 і 2, з 5-трет-бутил-4-(6-метансульфоніл-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-3-ілметокси)-2-метил-бензонітрилу (150 мг, приклад D32, Стадія 3) і одержали у вигляді сіро-білого осаду (26 мг, 18%). MS (ESI): m/z = 412.2 $[M+H]^+$.

Приклад D38:

5-трет-бутил-4-[[6-(2-гідроксіетокси)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-3-іл]метокси]-2-метилбензонітрил

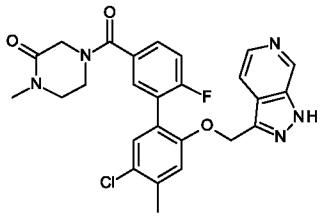


Сполуку, зазначену в заголовку, одержали за аналогією з прикладом D31 з 5-трет-бутил-4-(6-метансульфоніл-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-3-ілметокси)-2-метил-бензонітрилу (105 мг,

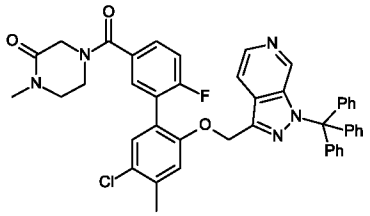
приклад D32, Стадія 3) і одержали у вигляді сіро-білого осаду (16 мг, 16%). MS (ESI): m/z = 382.2 $[M+H]^+$.

Приклад D44:

4-[3-[5-хлор-4-метил-2-(1H-піразоло[3,4-c]піридин-3-ілметокси)феніл]-4-фторбензоїл]-1-метилпіперазин-2-он

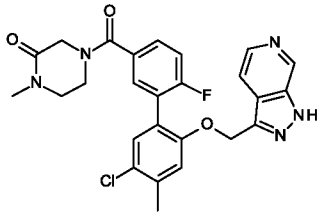


Стадія 1: 4-[3-[5-хлор-4-метил-2-[(1-тритилпіразоло[3,4-c]піридин-3-іл)метокси]феніл]-4-фторбензоїл]-1-метилпіперазин-2-он



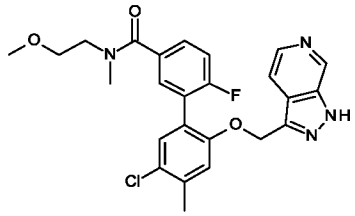
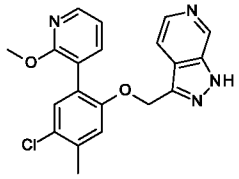
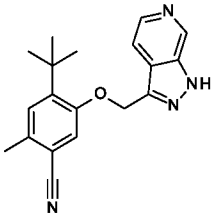
В 20 мл круглодонній колбі, 4-(5'-хлор-6-фтор-2'-гідрокси-4'-метил-[1,1'-біфеніл]-3-карбоніл)-1-метилпіперазин-2-он (проміжна сполука B65, 50 мг), 3-(хлорметил)-1-тритил-1H-піразоло[3,4-c]піридин (проміжна сполука D44-B, 54.4 мг) і карбонат калію (40.3 мг) об'єднали з ацетоном (6 мл) з одержанням білої суспензії. Суміш потім нагрівали при 50°C і перемішували протягом 4 г, однак взаємодії не спостерігалося. Таким чином, ацетон видалили під вакуумом і ацетонітрил (6 мл) і карбонат цезію (95 мг) додали. Суміш знову нагрівали при 80°C протягом 4 годин. Розчинник видалили під вакуумом і в світло-коричневий залишок додали насичений водний розчин NH_4Cl. Суміш екстрагували 3 рази етилацетатом і об'єднані органічні шари висушили над Na_2SO_4 і сконцентрували під вакуумом з одержанням світло-коричневої піни. Неочищену речовину очистили за допомогою флеш-хроматографії (силікагель, 20 г, градієнт від 0% до 100% етилацетат в гептані, з подальшим від 0% до 10% MeOH в ДХМ) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді безбарвної піни (53 мг). MS (m/z): 750.26 $[M+H]^+$.

Стадія 2: 4-[3-[5-хлор-4-метил-2-(1H-піразоло[3,4-c]піридин-3-ілметокси)феніл]-4-фторбензоїл]-1-метилпіперазин-2-он

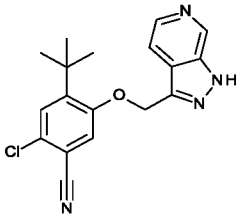


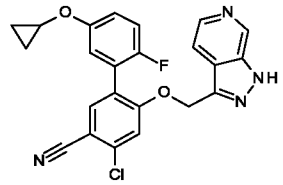
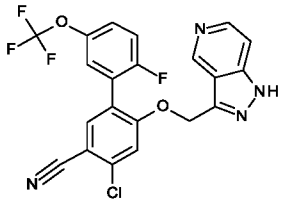
В 10 мл круглодонній колбі, 4-(5'-хлор-6-фтор-4'-метил-2'-((1-тритил-1H-піразоло[3,4-c]піридин-3-іл)метокси)-[1,1'-біфеніл]-3-карбоніл)-1-метилпіперазин-2-он (50 мг) розчинили в CH_2Cl_2 (2.9 мл) з одержанням безбарвного розчину. ТФО (444 мкл) додали при кімнатній температурі і реакційну суміш перемішували протягом 30 хв. ТШХ аналіз підтвердил витрачення вихідного матеріалу і утворення єдиного продукту. Реакційну суміш потім погасили обережним додаванням насиченого розчину Na_2CO_3. Суміш екстрагували за допомогою ДХМ (2 x 25 мл) і об'єднані органічні екстракти промили сольовим розчином, висушили над Na_2SO_4, і евапорували з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді безбарвної піни (27.0 мг). MS (m/z): 508.15 $[M+H]^+$.

Наступні приклади були синтезовані з відповідних структурних елементів/проміжних сполук за аналогією з прикладом D44, Стадії 1-2:

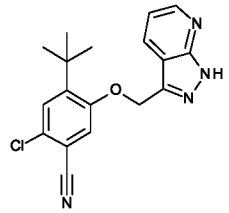
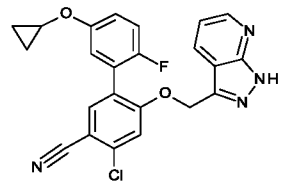
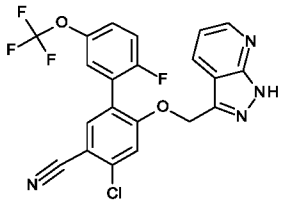
Пр.	Систематична назва	Структурний елемент/проміжні сполуки	MS, m/z
D46	3-[5-хлор-4-метил-2-(1H-піразоло[3,4-c]піридин-3-ілметокси)феніл]-4-фтор-N-(2-метоксіетил)-N-метилбензамід 	Проміжна сполука D44-B і Проміжна сполука B64	483.3 $[M+H]^+$
D47	3-[[4-хлор-2-(2-метоксипіридин-3-іл)-5-метилфенокси]метил]-1H-піразоло[3,4-c]піридин 	Проміжна сполука D44-B і Проміжна сполука B53	381.2 $[M+H]^+$
D49	4-трет-бутил-2-метил-5-(1H-піразоло[3,4-c]піридин-3-ілметокси)бензонітрил 	Проміжна сполука D44-B і Проміжна сполука A17	321.2 $[M+H]^+$

Наступні додаткові приклади типу D були синтезовані з відповідних структурних елементів/проміжних сполук за аналогією з прикладом D44, Стадії 1-2:

Пр.	Систематична назва	Структурний елемент/проміжні сполуки	MS, m/z
D50	4-трет-бутил-2-хлор-5-(1H-піразоло[3,4-c]піридин-3-ілметокси)бензонітрил 	Проміжна сполука D44-B і Проміжна сполука A34	341.2 $[M+H]^+$

Пр.	Систематична назва	Структурний елемент/проміжні сполуки	MS, m/z
D51	2-хлор-5-(5-циклопропілокси-2-фторфеніл)-4-(1H-піразоло[3,4-c]піридин-3-ілметокси)бензонітрил 	Проміжна сполука D44-B і Проміжна сполука B95	435.2 $[M+H]^+$
D54	2-хлор-5-[2-фтор-5-(трифторметокси)феніл]-4-(1H-піразоло[4,3-c]піридин-3-ілметокси)бензонітрил 	Проміжна сполука D54-B і Проміжна сполука B97	463.1 $[M+H]^+$

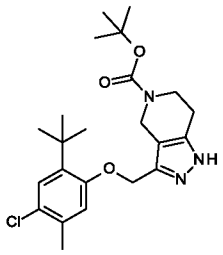
Наступні додаткові приклади типу D були синтезовані з відповідних структурних елементів/проміжних сполукза аналогією з прикладом D17:

D52	4-трет-бутил-2-хлор-5-(1H-піразоло[3,4-b]піридин-3-ілметокси)бензонітрил 	трет-бутил 3-(бромометил)-піразоло[3,4-b]піридин-1-карбоксилат (CAS: 174180-76-8) і Проміжна сполука A34	341.2 $[M+H]^+$
D53	2-хлор-5-(5-циклопропілокси-2-фторфеніл)-4-(1H-піразоло[3,4-b]піридин-3-ілметокси)бензонітрил 	трет-бутил 3-(бромометил)-піразоло[3,4-b]піридин-1-карбоксилат (CAS: 174180-76-8) і Проміжна сполука B95	435.1 $[M+H]^+$
D55	2-хлор-5-[2-фтор-5-(трифторметокси)феніл]-4-(1H-піразоло[3,4-b]піридин-3-ілметокси)бензонітрил 	трет-бутил 3-(бромометил)-піразоло[3,4-b]піридин-1-карбоксилат (CAS: 174180-76-8) і Проміжна сполука B97	463.1 $[M+H]^+$

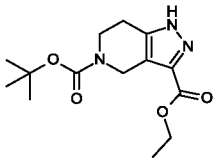
Приклади E: Приклади, що відносяться до тетрагідро-піразолопіридинових основних груп

Приклад E1:

трет-бутил 3-((2-трет-бутил-4-хлор-5-метилфенокси)метил)-6,7-дигідро-1H-піразоло[4,3-c]піридин-5(4H)-карбоксилат

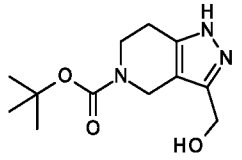


Стадія 1: 5-трет-бутил 3-етил 6,7-дигідро-1H-піразоло[4,3-c]піридин-3,5(4H)-дикарбоксилат



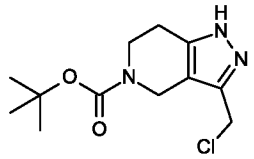
Ди-трет-бутил-дикарбонат (1.04 г) додали до суспензії етил4,5,6,7-тетрагідро-1H-піразоло[4,3-c]піридин-3-карбоксилату (930 мг, CAS: 926926-62-7) в діетиловому ефірі (45 мл) при 0°C. Після додавання реагентів, реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Воду додали і суміш екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари промили водоюі сольовим розчином, висушили над Na_2SO_4 і евапорували. Залишок очистили за допомогою колоночної хроматографії (50 г силікагель; гептан/EtOAc 70/30 – 45/55) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді білої піни (1.079 г, 77%). MS (ESI): m/z = 294.2 $[M-H]^-$.

Стадія 2: трет-бутил 3-(гідроксиметил)-1,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-c]піридин-5-карбоксилат



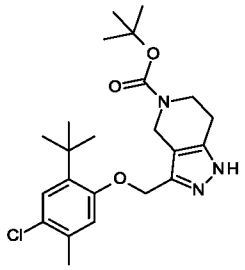
Розчин 5-трет-бутил 3-етил 6,7-дигідро-1H-піразоло[4,3-c]піридин-3,5(4H)-дикарбоксилату (60.0 мг) в ТГФ (0.5 мл) додали по краплях при 0°C до білої суспензії хлориду кальцію (90.1 мг) і борогідриду натрію (61.4 мг) в суміші EtOH (1 мл) і ТГФ (0.5 мл). Одержану білу суспензію перемішували при 0°C протягом ночі. Потім 0.1 н HCl додали обережно і суміш екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, висушили над Na_2SO_4 і евапорували. Залишок очистили за допомогою колоночної хроматографії (5 г силікагель; ДХМ/MeOH 98/2 – 95/5) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді білого осаду (47 мг, 92%). MS (ESI): m/z = 254.2 $[M+H]^+$.

Стадія 3: трет-бутил 3-(хлорметил)-1,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-c]піридин-5-карбоксилат



трет-бутил 3-(гідроксиметил)-1,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-c]піридин-5-карбоксилат (94.0 мг) суспендували в суміші ДХМ (1 мл), ацетонітрилу (1 мл) і ТГФ (1 мл). Трифенілфосфін (102 мг) і тетрахлорид вуглецю (285 мг, 179 мкл) додали до білої суспензії і суміш перемішували при кімнатній температурі. Після цього реакційна суміш перетворилася в безбарвний розчин, який перемішували при кімнатній температурі протягом 2 днів. Додаткову кількість тетрахлориду вуглецю (285 мг, 179 мкл) додали і розчин перемішували протягом ще 1 дня при кімнатній температурі. Потім суміш сконцентрували насухо і залишок очистили за допомогою колоночної хроматографії (20 г силікагель; ДХМ/MeOH 98/2 – 90/10) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді білого осаду (37 мг, 35%). MS (ESI): m/z = 272.2 $[M+H]^+$.

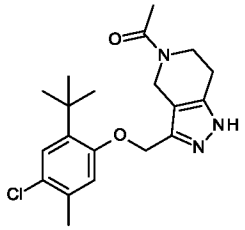
Стадія 4: трет-бутил 3-((2-трет-бутил-4-хлор-5-метилфенокси)метил)-6,7-дигідро-1H-піразоло[4,3-c]піридин-5(4H)-карбоксилат



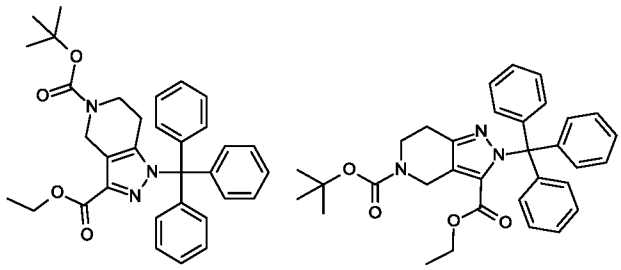
Суміш трет-бутил 3-(хлорметил)-1,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-c]піридин-5-карбоксилату (45.1 мг), 2-трет-бутил-4-хлор-5-метил-фенолу (82.5 мг, CAS: 30894-16-7) і карбонату калію (57.4 мг) в ацетонітрилі (2 мл) нагрівали до кипіння протягом 5 г. Реакційну суміш охолодили до КТ і потім сконцентрували. Залишок розділили між EtOAc і водою. Водний шар екстрагували EtOAc і об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, висушили над Na_2SO_4 і евапорували. Залишене масло очистили шляхом колоночної хроматографії (10 г силікагель; гептан/EtOAc 70/30 – 10/90) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді білого осаду (19 мг, 26%). MS (ESI): m/z = 434.3 $[M+H]^+$.

Приклад E2:

1-(3-((2-трет-бутил-4-хлор-5-метилфенокси)метил)-6,7-дигідро-1H-піразоло[4,3-c]піридин-5(4H)-іл)етанон

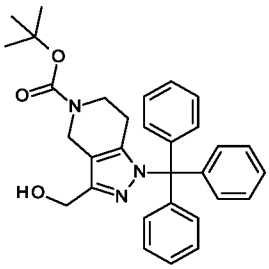


Стадія 1: 5-трет-Бутил 3-етил 1-тритил-6,7-дигідро-4H-піразоло[4,3-c]піридин-3,5-дикарбоксилат і 5-трет-Бутил 3-етил 2-тритил-6,7-дигідро-4H-піразоло[4,3-c]піридин-3,5-дикарбоксилат



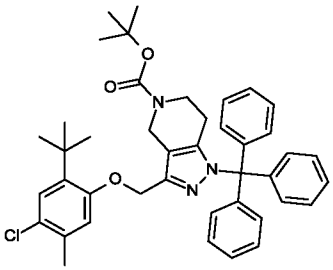
Розчин 5-трет-бутил 3-етил 6,7-дигідро-1H-піразоло[4,3-c]піридин-3,5(4H)-дикарбоксилату (1.17 г, приклад E1, Стадія 1) в ДМФ (7 мл) додали по краплях до суспензії гідриду натрію (216 мг, 55% в мінеральному маслі) в ДМФ (7 мл) при 0°C. Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 15 хв і потім при кімнатній температурі протягом 30 хв. Розчин знову охолодили до 0°C і розчин [хлор(дифеніл)метил]бензолу (1.16 г) в ДМФ (7 мл) додали. Одержану суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 2 днів. Воду додали обережно і суміш екстрагували EtOAc. Об'єднані екстракти промили водою (3 рази) і сольовим розчином, висушили над Na_2SO_4 і евапорували. Залишок очистили за допомогою колоночної хроматографії (120 г силікагель; гептан/EtOAc 95/5 – 25/75) з одержанням 5-трет-бутил 3-етил 1-тритил-6,7-дигідро-4H-піразоло[4,3-c]піридин-3,5-дикарбоксилату (сіро-білий осад, 790 мг, 37%, MS (ESI): m/z = 560.4 $[M+Na]^+$) а також 5-трет-бутил 3-етил 2-тритил-6,7-дигідро-4H-піразоло[4,3-c]піридин-3,5-дикарбоксилату (білий осад, 450 мг, 21%). MS (ESI): m/z = 560.4 $[M+Na]^+$).

Стадія 2: трет-бутил 3-(гідроксиметил)-1-тритил-6,7-дигідро-4H-піразоло[4,3-c]піридин-5-карбоксилат



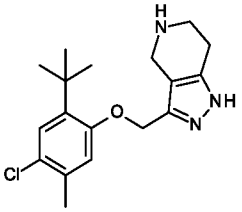
До розчину 5-трет-бутил 3-етил 1-тритил-6,7-дигідро-4H-піразоло[4,3-c]піридин-3,5-дикарбоксилату (200 мг) в ТГФ (3 мл) додали по краплях діізобутилалюмінію гідрид (818 мкл, 1M в толуолі) при 0°C. Після додавання, безбарвний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. 0.5 мл MeOH додали з інтенсивним перемішуванням і одержаний розчин влили в суміш 20 мл 10 мас. % розчину сегнетової солі і 20 мл EtOAc. Цю суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г і шари потім розділили. Водний шар екстрагували EtOAc і об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, висушили над Na_2SO_4 і евапорували. Залишок очистили за допомогою колоночної хроматографії (20 г силікагель; гептан/EtOAc 80/20 – 50/50) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді білого осаду (156 мг, 85%). MS (ESI): m/z = 518.4 $[M+Na]^+$).

Стадія 3: трет-бутил 3-[(2-трет-бутил-4-хлор-5-метил-фенокси)метил]-1-тритил-6,7-дигідро-4H-піразоло[4,3-c]піридин-5-карбоксилат



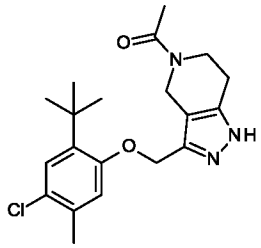
До розчину трет-бутил 3-(гідроксиметил)-1-тритил-6,7-дигідро-4H-піразоло[4,3-c]піридин-5-карбоксилату (100 мг) в 2-метилтетрагідрофурані (1 мл) додали триетиламін (22.5 мг, 30.9 мкл) при 0°C. До цієї суміші додали по краплях метансульфонілхлорид (24.3 мг, 16.5 мкл) і одержану суміш перемішували при 0°C протягом 1 г. Преципітувався білий осад, який відфільтрували і промили 2-метилтетрагідрофураном. Фільтрат сконцентрували і залишене безбарвне масло розчинили в DMA (0.5 мл) і одержаний розчин додали по краплях до суспензії 2-трет-бутил-4-хлор-5-метил-фенолу (40.1 мг, CAS: 30894-16-7), калію йодиду (56.9 мг) і фториду цезію (153 мг) в DMA (1 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Воду додали і суміш екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари промили водою (3 рази) і сольовим розчином, висушили над Na_2SO_4 і евапорували. Залишок очистили за допомогою колоночної хроматографії (20 г силікагель; гептан/EtOAc 98/2 – 50/50) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді сіро-білого осаду (49 мг, 36%). MS (ESI): m/z = 674.5 $[M-H]^-$.

Стадія 4: 3-[(2-трет-бутил-4-хлор-5-метил-фенокси)метил]-4,5,6,7-тетрагідро-1H-піразоло[4,3-c]піридин



Трифтороцтову кислоту (0.2 мл) додали в розчин трет-бутил 3-[(2-трет-бутил-4-хлор-5-метил-фенокси)метил]-1-тритил-6,7-дигідро-4H-піразоло[4,3-c]піридин-5-карбоксилату (47.0 мг) в ДХМ (1 мл) при кімнатній температурі. Через 30 хв обережно додали насичений розчин Na_2CO_3 і суміш екстрагували за допомогою ДХМ. Об'єднані екстракти промили невеликою кількістю сольового розчину, висушили над Na_2SO_4 і евапорували. Залишок очистили за допомогою колоночної хроматографії (5 г силікагель; ДХМ/MeOH 95/5 – 85/15) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді білого осаду (18 мг, 78%). MS (ESI): m/z = 334.2 $[M+H]^+$.

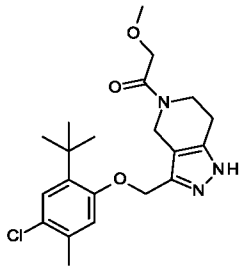
Стадія 5: 1-(3-((2-трет-бутил-4-хлор-5-метилфенокси)метил)-6,7-дигідро-1H-піразоло[4,3-c]піридин-5(4H)-іл)етанон



Суміш 3-[(2-трет-бутил-4-хлор-5-метил-фенокси)метил]-4,5,6,7-тетрагідро-1H-піразоло[4,3-c]піридину (15.0 мг), триетиламіну (9.09 мг, 12.5 мкл) і ацетилхлориду (3.52 мг, 3.19 мкл) в ТГФ (0.5 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Потім додали воду і суміш екстрагували EtOAc і потім за допомогою ДХМ. Об'єднані екстракти промили сольовим розчином, висушили над Na_2SO_4 і евапорували. Залишок очистили за допомогою колоночної хроматографії (5 г силікагель; ДХМ/MeOH 19/1) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді білого осаду (13 мг, 77%). MS (ESI): m/z = 376.2 $[M+H]^+$.

Приклад E3:

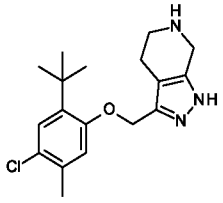
1-(3-((2-трет-бутил-4-хлор-5-метилфенокси)метил)-6,7-дигідро-1H-піразоло[4,3-c]піридин-5(4H)-іл)-2-метоксіетанон



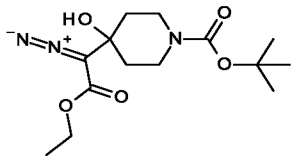
Сполуку, зазначену в заголовку, одержали за аналогією з прикладом E2, Стадія 5, з 3-[(2-трет-бутил-4-хлор-5-метил-фенокси)метил]-4,5,6,7-тетрагідро-1H-піразоло[4,3-c]піридину (15.0 мг) і 2-метоксіацетилхлориду (5.11 мг, 4.27 мкл) і одержали у вигляді білого осаду (13 мг, 71%). MS (ESI): m/z = 406.3 $[M+H]^+$.

Приклад E4:

3-((2-трет-бутил-4-хлор-5-метилфенокси)метил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-піразоло[3,4-c]піридин

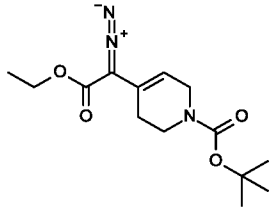


Стадія 1: трет-Бутил 4-(1-діазо-2-етокси-2-оксо-етил)-4-гідрокси-піперидин-1-карбоксилат



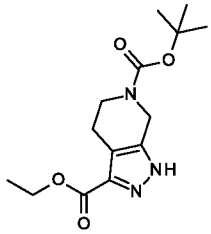
Розчин диізопропіламіду літію одержали шляхом покрапельного додавання nBuLi (19.1 мл, 1.6 M в гексані) в розчин діізопропіламіну (3.12 г, 4.4 мл) в безводному ТГФ (77 мл) при -78°C. Цей розчин діізопропіламіду літію потім додали по краплях протягом 1 години в розчин трет-бутил 4-оксопіперидин-1-карбоксилату (3.854 г) і етилдіазоацетату (2.31 г, 2.1 мл) в безводному ТГФ (115 мл) при -78 °C. Суміш перемішували протягом 2 годин при -78 °C. Потім AcOH (5.81 г, 5.54 мл) додали при -78 °C і суміш потім держали при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник видалили при зниженому тиску до приблизно 1/10 об'єму і діетиловий ефір (400 мл) додали. Суміш промили насиченим розчином $NaHCO_3$ і потім висушили над Na_2SO_4, відфільтрували і евапорували. Залишене оранжево-коричневе в'язке масло (6.46 г) використовували без додаткового аналізу на наступній реакційній стадії.

Стадія 2: трет-бутил 4-(1-діазо-2-етокси-2-оксо-етил)-3,6-дигідро-2H-піридин-1-карбоксилат



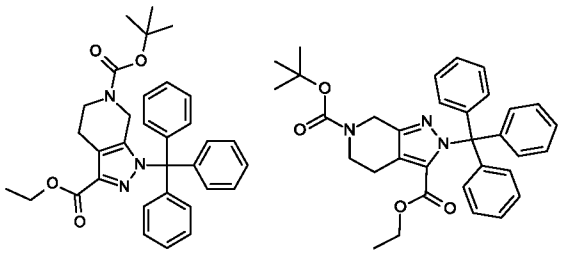
Піридин (30.5 г, 31.2 мл) додали в розчин трет-бутил 4-(1-діазо-2-етокси-2-оксо-етил)-4-гідрокси-циклогексанкарбоксилату (6.05 г) в MTBE (120 мл). Суміш охолодили до -10 °C і оксихлорид фосфору (5.92 г, 3.6 мл) додали по краплях протягом 8 хвилин при інтенсивному перемішуванні. Суміш повільно нагріли до КТ і перемішували протягом ночі. Суміш охолодили знову до -10°C і додаткову кількість оксихлориду фосфору (592 мг, 360 мкл) додали по краплях. Реакційну суміш повільно нагріли до КТ і перемішували протягом 3 г перед тим, як 0.1M NaOH (193 мл) повільно додали. Суміш екстрагували EtOAc і об'єднані екстракти промили сольовим розчином, висушили над Na_2SO_4, відфільтрували і евапорували. Залишок (6.2 г) використовували на наступній реакційній стадії без додаткового очищення. MS (ESI): m/z = 294.2 $[M-H]^-$.

Стадія 3: 6-трет-Бутил 3-етил 1,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-c]піридин-3,6-дикарбоксилат



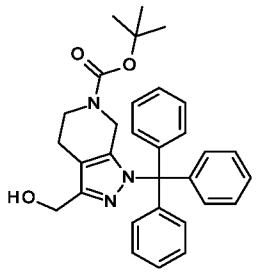
В двогорловій колбі, оснащеній крапельною воронкою і дистиляційною колоною, толуол (80 мл) нагріли до кипіння. Розчин трет-бутил 4-(1-діазо-2-етокси-2-оксо-етил)-3,6-дигідро-2H-піридин-1-карбоксилату (5.7 г) в суміші EtOAc (20 мл) і піридину (8 мл) додали через крапельну воронку при швидкості аналогічній швидкості дистиляції. Додаткову кількість толуолу (7 мл) додали. Темно-коричневу суміш перемішували протягом години і потім дали охолонути до КТ. EtOAc (250 мл) додали і суміш промили водою (3 рази) і сольовим розчином, висушили над Na_2SO_4, відфільтрували і евапорували. Неочищену речовину очистили шляхом колоночної хроматографії (50 г силікагель; гептан/EtOAc 9/1 до 1/1) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді світло-коричневого осаду (3.12 г, 55%). MS (ESI): m/z = 294.2 $[M-H]^-$.

Стадія 4: 6-трет-Бутил 3-етил 1-тритил-5,7-дигідро-4H-піразоло[3,4-c]піридин-3,6-дикарбоксилат, і 6-трет-Бутил 3-етил 2-тритил-5,7-дигідро-4H-піразоло[3,4-c]піридин-3,6-дикарбоксилат



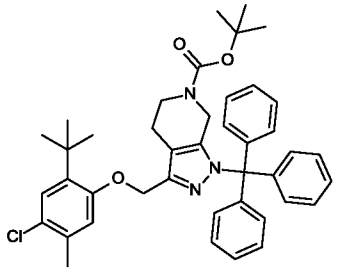
За аналогією з прикладом E2, Стадія 1, 6-трет-бутил 3-етил 1,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-c]піридин-3,6-дикарбоксилат (980 мг) конвертували в 6-трет-бутил 3-етил 1-тритил-5,7-дигідро-4H-піразоло[3,4-c]піридин-3,6-дикарбоксилат (білий осад, 762 мг, 43%, MS (ESI): m/z = 1097.8 $[2M+Na]^+$) і 6-трет-бутил 3-етил 2-тритил-5,7-дигідро-4H-піразоло[3,4-c]піридин-3,6-дикарбоксилат (білий осад, 510 мг, 29%). MS (ESI): m/z = 560.4 $[M+Na]^+$).

Стадія 5: трет-бутил 3-(гідроксиметил)-1-тритил-5,7-дигідро-4H-піразоло[3,4-c]піридин-6-карбоксилат



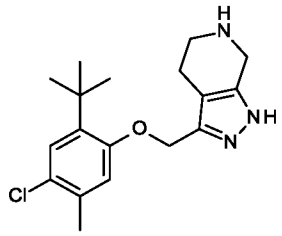
З 6-трет-бутил 3-етил 1-тритил-5,7-дигідро-4Н-піразоло[3,4-с]піридин-3,6-дикарбоксилату (715 мг) сполуку, зазначену в заголовку, одержали за аналогією з прикладом Е2, Стадія 2, у вигляді білого осаду (581 мг, 88%). MS (ESI): m/z = 496.3 $[M+H]^+$.

Стадія 6: трет-бутил 3-[(2-трет-бутил-4-хлор-5-метил-фенокси)метил]-1-тритил-5,7-дигідро-4Н-піразоло[3,4-с]піридин-6-карбоксилат



З трет-бутил 3-(гідроксиметил)-1-тритил-5,7-дигідро-4Н-піразоло[3,4-с]піридин-6-карбоксилату (100 мг) сполуку, зазначену в заголовку, одержали за аналогією з прикладом Е2, Стадія 3, у вигляді світло-жовтої піни (58 мг, 43%). MS (ESI): m/z = 698.5 $[M+Na]^+$.

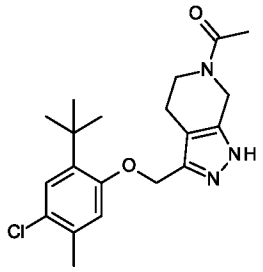
Стадія 7: 3-((2-трет-бутил-4-хлор-5-метилфенокси)метил)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-піразоло[3,4-с]піридин



З трет-бутил 3-[(2-трет-бутил-4-хлор-5-метил-фенокси)метил]-1-тритил-5,7-дигідро-4Н-піразоло[3,4-с]піридин-6-карбоксилату (75.7 мг) Сполуку, зазначену в заголовку, одержали за аналогією з прикладом Е2, Стадія 4, у вигляді світло-жовтого осаду (29 мг, 78%). MS (ESI): m/z = 334.2 $[M+H]^+$.

Приклад Е5:

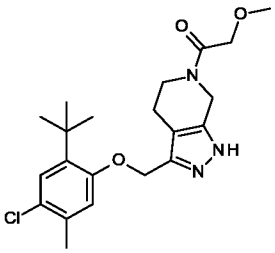
1-(3-((2-трет-бутил-4-хлор-5-метилфенокси)метил)-4,5-дигідро-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-6(7Н)-іл)етанон



Сполуку, зазначену в заголовку, одержали за аналогією з прикладом Е2, Стадія 5, з 3-((2-трет-бутил-4-хлор-5-метилфенокси)метил)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-піразоло[3,4-с]піридину (25.0 мг, приклад 4) і ацетилхлориду (5.88 мг, 5.33 мкл) і одержали у вигляді білого осаду (19 мг, 67%). MS (ESI): m/z = 376.2 $[M+H]^+$.

Приклад Е6:

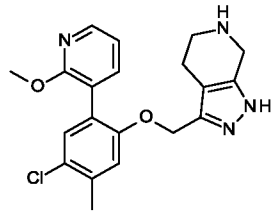
1-(3-((2-трет-бутил-4-хлор-5-метилфенокси)метил)-4,5-дигідро-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-6(7Н)-іл)-2-метоксіетанон



Сполуку, зазначену в заголовку, одержали за аналогією з прикладом E2, Стадія 5, з 3-((2-трет-бутил-4-хлор-5-метилфенокси)метил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-піразоло[3,4-c]піридину (22.0 мг, приклад 4) і 2-метоксіацетилхлориду (7.51 мг, 6.27 мкл) і одержали у вигляді білого осаду (17 мг, 64%). MS (ESI): m/z = 406.2 $[M+H]^+$.

Приклад E7:

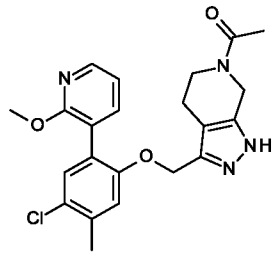
3-((4-хлор-2-(2-метоксипіридин-3-іл)-5-метилфенокси)метил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-піразоло[3,4-c]піридин



Триетиламін (26.9 мг, 37.1 мкл) додали в розчин трет-бутил 3-(гідроксиметил)-1-тритил-5,7-дигідро-4H-піразоло[3,4-c]піридин-6-карбоксилату (120 мг, одержаний в прикладі E4, Стадія 5) в 2-метилтетрагідрофурані (1.5 мл) при 0°C. До зазначеної суміші додали по краплях метансульфонілхлорид (29.1 мг, 19.7 мкл) і одержану суміш перемішували при 0°C протягом 1 г. Суспензію потім відфільтрували, залишок на фільтрі промили 2-метилтетрагідрофураном і фільтрат сконцентрували. Залишок розчинили в DMA (1.5 мл) і цей розчин додали по краплях до суспензії 4-хлор-2-(2-метокси-3-піридил)-5-метил-фенолу (60.4 мг, проміжна сполука B53), калію йодиду (68.2 мг) і цезію фториду (184 мг) в DMA (1.5 мл) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Потім воду додали і суміш екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари промили водою (3 рази) і сольовим розчином, висушили над Na_2SO_4 і евапорували. Залишок очистили шляхом колоночної хроматографії (20 г силікагель; гептан/EtOAc 90/10 – 50/50) з одержанням жовтої піни (81 мг), яку розчинили в суміші ДХМ (2 мл) і трифтороцтової кислоти (0.2 мл). Цю суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г. Потім насичений розчин Na_2CO_3 додали обережно і суміш екстрагували за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні шари промили дуже невеликою кількістю сольового розчину, висушили над Na_2SO_4 і евапорували. Залишений залишок очистили за допомогою колоночной хроматографії (5 г силікагель; ДХМ/MeOH 95/5 + ДХМ/MeOH/NH_4OH 8/1.9/0.1) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку у вигляді білої піни (21 мг, 23%). MS (ESI): m/z = 385.2 $[M+H]^+$.

Приклад E8:

1-(3-((4-хлор-2-(2-метоксипіридин-3-іл)-5-метилфенокси)метил)-4,5-дигідро-1H-піразоло[3,4-c]піридин-6(7H)-іл)етанон

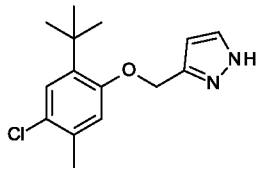


Сполуку, зазначену в заголовку, одержали за аналогією з прикладом E2, Стадія 5, з 3-((4-хлор-2-(2-метоксипіридин-3-іл)-5-метилфенокси)метил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-піразоло[3,4-c]піридину (25.0 мг, приклад E7) і ацетилхлориду (5.88 мг, 5.33 мкл) і одержали у вигляді білого осаду (8 мг, 42%). MS (ESI): m/z = 427.2 $[M+H]^+$.

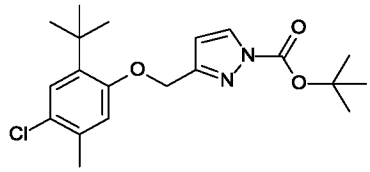
Приклади F: Приклади, що відосяться до піразолових основних груп

Приклад F1:

3-((2-трет-бутил-4-хлор-5-метилфенокси)метил)-1H-піразол

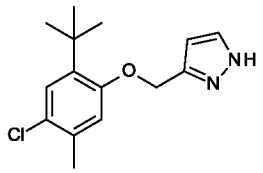


Стадія 1: трет-бутил 3-[(2-трет-бутил-4-хлор-5-метил-фенокси)метил]піразол-1-карбоксилат



Суміш трет-бутил 3-(бромометил)піразол-1-карбоксилату (65.8 мг, проміжна сполука F1), 2-трет-бутил-4-хлор-5-метил-фенолу (50 мг, CAS: 30894-16-7) і карбонату калію (87.1 мг) в ацетоні (5 мл) нагріли до 50°C. Через 6 г і після 7.5 г, додаткову кількість 2-трет-бутил-4-хлор-5-метилфенолу (10 мг і 22 мг, відповідно) додали і нагрівання продовжили протягом 4 г. Насичений розчин NH_4Cl додали і суміш екстрагували EtOAc. Об'єднані екстракти промили сольовим розчином, висушили над Na_2SO_4 і евапорували. Залишок очистили за допомогою колоночної хроматографії (20 г SiO_2, н-гептан/EtOAc 100/0 до 65/35) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (71 мг, 74%), у вигляді безбарвного масла. MS (ESI): m/z = 279.2 $[M-CO_2tBu+H]^+$.

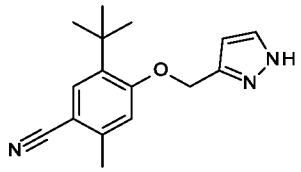
Стадія 2: 3-((2-трет-бутил-4-хлор-5-метилфенокси)метил)-1H-піразол



Розчин трет-бутил 3-[(2-трет-бутил-4-хлор-5-метил-фенокси)метил]піразол-1-карбоксилату (65 мг в суміші ДХМ (1 мл) і ТФО (1 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 4 г. Потім насичений розчин $NaHCO_3$ додали і суміш екстрагували EtOAc. Об'єднані екстракти промили сольовим розчином, висушили Na_2SO_4 і евапорували з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (47 мг, 98%), у вигляді в'язкого безбарвного масла. MS (ESI): m/z = 279.2 $[M+H]^+$.

Приклад F2:

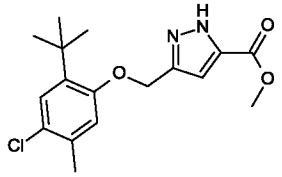
4-((1H-піразол-3-іл)метокси)-5-трет-бутил-2-метилбензонітрил



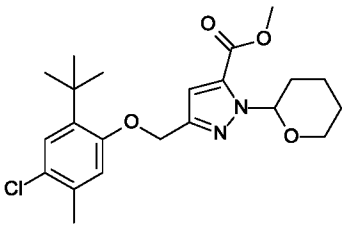
Сполуку, зазначену в заголовку, одержали за аналогією з прикладом F1, Стадії 1 і 2, з трет-бутил 3-(бромометил)піразол-1-карбоксилату (проміжна сполука F1) і 5-трет-бутил-4-гідрокси-2-метил-бензонітрилу (проміжна сполука A16) і одержали у вигляді білої піни. MS (ESI): m/z = 270.2 $[M+H]^+$.

Приклад F3:

Метил 3-((2-(трет-бутил)-4-хлор-5-метилфенокси)метил)-1H-піразол-5-карбоксилат

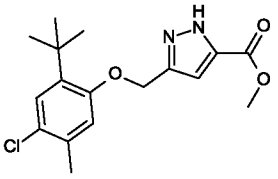


Стадія 1: Метил 5-[(2-трет-бутил-4-хлор-5-метил-фенокси)метил]-2-тетрагідропіран-2-іл-піразол-3-карбоксилат



Триетиламін (29 мг, 40 мкл) додали в розчин метил 5-(гідроксиметил)-2-тетрагідропіран-2-іл-піразол-3-карбоксилату (63 мг, проміжна сполука F3) в 2-метилтетрагідрофурані (1.5 мл) при 0 °C. Потім метансульфонілхлорид (30.9 мг, 21 мкл) додали по краплях і реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 2 г. Білий преципітат відфільтрували і промили 2-метилтетрагідрофураном. Фільтрат сконцентрували і залишок суспендували в DMA (2.4 мл) і додали до суспензії 2-трет-бутил-4-хлор-5-метил-фенолу (52 мг, CAS: 30894-16-7), йодиду калію (76 мг) і фторидау цезію (197 мг) в DMA (1.5 мл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Потім додали воду і суміш екстрагували EtOAc. Об'єднані екстракти промили водою і сольовим розчином, висушили над Na_2SO_4, відфільтрували і евапорували. Залишок очистили за допомогою хроматографії (20 г силікагель; гептан/EtOAc 100/0 до 1/2) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (22 мг, 20%) у вигляді воскоподібного осаду. MS (ESI): m/z = 337.2 $[M-THP+H]^+$.

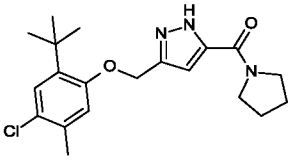
Стадія 2: Метил 3-((2-(трет-бутил)-4-хлор-5-метилфенокси)метил)-1H-піразол-5-карбоксилат



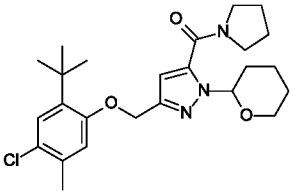
Метил 5-[(2-трет-бутил-4-хлор-5-метил-фенокси)метил]-2-тетрагідропіран-2-іл-піразол-3-карбоксилат (22 мг) суспендували в MeOH (1 мл) і HCl (4 M в 1,4-діоксані, 70 мкл) додали. Безбарвний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г перед тим, як додали насичений розчин $NaHCO_3$ (5 мл). Суміш евапорували до половини від об'єма і потім екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари промили сольовим розчином (10 мл), висушили над Na_2SO_4, відфільтрували і евапорували. Залишок очистили за допомогою хроматографії (10 г силікагель; гептан/EtOAc 100/0 до 70/30) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (16 мг, 91%), у вигляді білого порошку. MS (ESI): m/z = 337.2 $[M+H]^+$.

Приклад F4:

(3-((2-(трет-бутил)-4-хлор-5-метилфенокси)метил)-1H-піразол-5-іл)(піролідин-1-іл)метанон

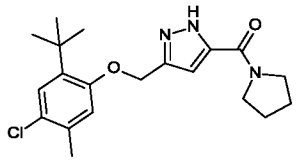


Стадія 1: [5-[(2-трет-бутил-4-хлор-5-метил-фенокси)метил]-2-тетрагідропіран-2-іл-піразол-3-іл]-піролідин-1-іл-метанон



До розчину піролідину (12.9 мг, 15 мкл) в ДХМ (0.3 мл) додали 2M розчин триметилалюмінію в гексані (90 мкл) по краплях при кімнатній температурі і суміш перемішували протягом 15 хвилин. Потім розчин метил 5-[(2-трет-бутил-4-хлор-5-метил-фенокси)метил]-2-тетрагідропіран-2-іл-піразол-3-карбоксилату (50 мг, приклад F3, Стадія 1) в ДХМ (0.6 мл) повільно додали. Реакційну суміш нагрівали до кипіння протягом ночі. Суміш обережно розбавили 1 M HCl, екстрагували за допомогою ДХМ, і об'єднані органічні шари висушили над Na_2SO_4, відфільтрували і евапорували. Залишок очистили за допомогою хроматографії (20 г силікагель; гептан/EtOAc 100/0 до 1/1) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (36 мг, 66%), у вигляді безбарвного масла. MS (ESI): m/z = 376.3 $[M-THP+H]^+$.

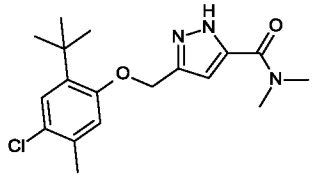
Стадія 2: (3-((2-(трет-бутил)-4-хлор-5-метилфенокси)метил)-1H-піразол-5-іл)(піролідин-1-іл)метанон



Сполуку, зазначену в заголовку, одержали за аналогією з прикладом F3, Стадія 2, з [5-[(2-трет-бутил-4-хлор-5-метил-фенокси)метил]-2-тетрагідропіран-2-іл-піразол-3-іл]-піролідин-1-іл-метанону (36 мг) і одержали у вигляді білого осаду (21 мг, 71%). MS (ESI): m/z = 376.3 $[M+H]^+$.

Приклад F5:

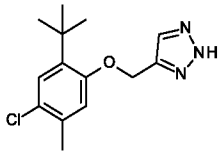
3-((2-(трет-бутил)-4-хлор-5-метилфенокси)метил)-N,N-диметил-1H-піразол-5-карбоксамід



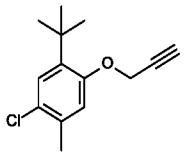
Сполуку, зазначену в заголовку, одержали за аналогією з прикладом F4, Стадії 1 і 2, з метил 5-[(2-трет-бутил-4-хлор-5-метил-фенокси)метил]-2-тетрагідропіран-2-іл-піразол-3-карбоксилату (Приклад F3, Стадія 1) і гідрохлориду диметиламіну і одержали у вигляді білого осаду. MS (ESI): m/z = 350.3 $[M+H]^+$.

Приклад F6

4-[(2-трет-бутил-4-хлор-5-метилфенокси)метил]-2H-триазол

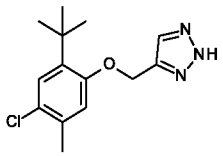


Стадія 1: 1-трет-бутил-5-хлор-4-метил-2-проп-2-іноксибензол



В 25 мл круглодонній колбі, 2-(трет-бутил)-4-хлор-5-метилфенол (CAS: 30894-16-7, 200 мг), 3-бромпроп-1-ін (80% в толуолі) (225 мг, 163 мкл) і карбонат калію (209 мг) об'єднали з CH_3CN (4 мл) з одержанням білої суспензії. Реакційну суміш перемішували протягом 15 г і потім сконцентрували під вакуумом. Реакційну суміш влили в етилацетат (25 мл) і органічний шар промили H_2O (1 x 10 мл). Органічний шар висушили над Na_2SO_4 і сконцентрували під вакуумом з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (180 мг, 74%). MS (m/z): 236.1 $[M]^+$.

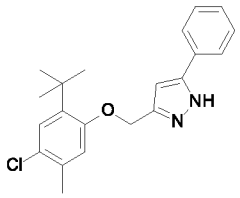
Стадія 2: 4-[(2-трет-бутил-4-хлор-5-метилфенокси)метил]-2H-триазол



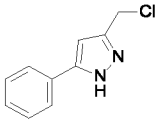
В 25 мл круглодонній колбі, 1-(трет-бутил)-5-хлор-4-метил-2-(проп-2-ін-1-ілокси)бензол (180 мг) об'єднали з ДМФ (4 мл) і водою (4 мл) з одержанням білої суспензії. Пентагідрат сульфату міді (II) (38 мг) і натрієву сіль L-аскорбінової кислоти (304 мг) додали. Реакційну суміш відкачали двічі і продули азотом. Триметилсилілазид (746 мг) додали і реакційну суміш нагріли до 90°C протягом 2 г при перемішуванні. Суміш розбавили H_2O (50 мл) і етилацетатом (100 мл) і шари розділили. Водну фазу екстрагували додатковою кількістю етилацетату (2 x 50 мл). Органічні шари висушили над Na_2SO_4 і сконцентрували під вакуумом з одержанням неочищеного масла. Неочищену речовину очистили за допомогою флеш-хроматографії (20 г силікагелевий картридж, 0% до 10% MeOH в CH_2Cl_2) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді безбарвної піни (80 мг, 37%). MS (m/z): 280.2 $[M+H]^+$.

Приклад F7

3-[(2-трет-бутил-4-хлор-5-метилфенокси)метил]-5-феніл-1H-піразол

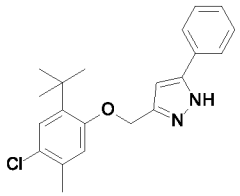


Стадія 1: 3-(Хлорметил)-5-феніл-1H-піразол



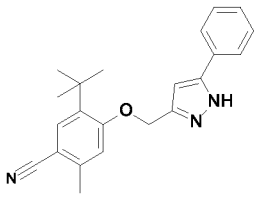
Цю відому проміжну сполуку (CAS: 755700-32-4) одержали з (5-феніл-1H-піразол-3-іл)метанолу, який є комерційно доступним (CAS: 179057-19-3), наступним чином: В 25 мл круглодонній колбі, (5-феніл-1H-піразол-3-іл)метанол (50 мг) об'єднали з CH_2Cl_2 (3 мл) і суміш охолодили до 0°C в атмосфері аргону. Потім, тіонілхлорид (68.3 мг, 41.6 мкл) додали по краплях протягом періоду 2 хвилин і через 30 хвилин льодяну ванну забрали. Реакційну суміш залишили перемішуватися при кімнатній температурі протягом додаткових 2 годин. Суміш влили в лід і розчин $NaHCO_3$. Водний шар потім екстрагували двічі за допомогою етилацетату і органічні шари промили сольовим розчином, висушили над Na_2SO_4 і сконцентрували під вакуумом з одержанням неочищенного світло-жовтого осаду (55 мг, 95%), який використовували без додаткового очищення. MS (m/z): 193.0 $[M+H]^+$.

Стадія 2: 3-[(2-трет-бутил-4-хлор-5-метилфенокси)метил]-5-феніл-1H-піразол



2-(трет-бутил)-4-хлор-5-метилфенол (CAS: 30894-16-7, 62.4 мг), карбонат калію (233 мг) і 3-(хлорметил)-5-феніл-1H-піразол (55 мг) об'єднали з ацетонітрилом (4 мл) при кімнатній температурі в атмосфері аргону. Реакційну суміш потім нагрівали при 50°C протягом 16 годин, після чого ТШХ підтвердила утворення деякої кількості продукту. Реакційну суміш влили в воду з льодом і водний шар підлуговували за допомогою 2M розчину NaOH і екстрагували двічі за допомогою етилацетату. Органічні шари промили один раз сольовим розчином, висушили над Na_2SO_4, відфільтрували і евапорували. Неочищену речовину очистили за допомогою флеш-хроматографії (25 г силікагелевий картридж, 0% до 40% етилацетат в гептані) з одержанням – крім деяких інших неідентифікованих сполук – сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді безбарвного осаду (16 мг, 16%). MS (m/z): 355.2 $[M+H]^+$.

Наступні приклади типу F були синтезовані з відповідних фенольних структурних елементів/проміжних сполук за аналогією з прикладом F7, Стадія 2:

Пр.	Систематична назва	Структурний елемент/проміжна сполука	MS, m/z
F8	5-трет-бутил-2-метил-4-[(5-феніл-1H-піразол-3-іл)метокси]бензонітрил 	5-трет-бутил-4-гідрокси-2-метилбензонітрил Проміжна сполука A16	346.2 $[M+H]^+$

Приклад A

Сполука формули (I) може бути використана відомими способами в чистому вигляді як

активний інгредієнт для одержання таблеток наступного складу:

	На таблетку
Активний інгредієнт	200 мг
Мікрокристалічна целюлоза	155 мг
Кукурудзяний крохмаль	25 мг
Тальк	25 мг
Гідроксипропілметилцелюлоза	20 мг
	425 мг

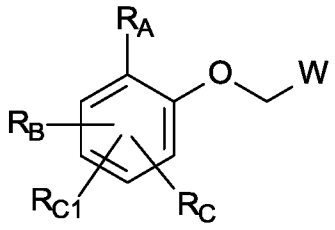
Приклад B

Сполука формули (I) може бути використана відомими способами в чистому вигляді як активний інгредієнт для одержання капсул наступного складу:

	На капсулу
Активний інгредієнт	100.0 мг
Кукурудзяний крохмаль	20.0 мг
Лактоза	95.0 мг
Тальк	4.5 мг
Стеарат магнію	0.5 мг
	220.0 мг

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули (I):



, (I)

де

R_A вибраний з групи, що складається з:

i) метилу, етилу, пропілу, бутилу,

ii) ціано-C_1-C_6-алкілу,

iii) C_3-C_8-циклоалкілу,

iv) фенілу, заміщеного R_G і R_{G1},

v) одновалентної насиченої моноциклічної кільцевої системи з 6 кільцевих атомів, що містить 1 кільцевий гетероатом, вибраний з O, заміщеної R_G і R_{G1}, і

vi) одновалентної ароматичної гетероциклічної системи з 5-6 кільцевих атомів, що містить 1 або 2 кільцеві гетероатоми, вибрані з O і N, заміщеної R_G і R_{G1};

R_B вибраний з групи, що складається з:

i) метилу, етилу, пропілу, бутилу,

ii) C_1-C_6-алкілсульфонілу,

iii) C_1-C_6-алкілсульфоніламіно,

iv) амінокарбонілу,

v) ціано,

vi) галогену,

vii) одновалентної насиченої моноциклічної кільцевої системи з 6 кільцевих атомів, що містить 2 кільцеві гетероатоми, вибрані з O, N, і

viii) одновалентної ароматичної гетероциклічної монокільцевої системи з 5 кільцевих атомів, що містить 1, 2 або 3 кільцеві гетероатоми, вибрані з O і N, заміщеної одним H, C_1-C_6-алкілом або триалкілсиліл-C_1-C_6-алкоксі-C_1-C_6-алкілом;

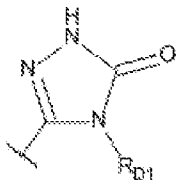
R_{C1} являє собою H,

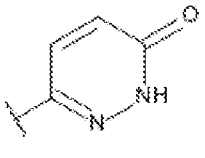
R_C вибраний з групи, що складається з:

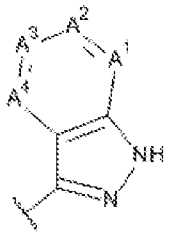
i) H,

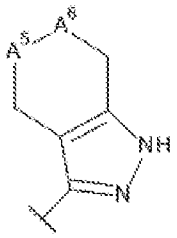
ii) метилу, етилу, пропілу, бутилу, і

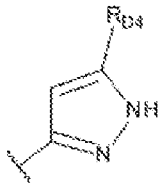
iii) галогену,
або R_B і R_C разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють кільцеву систему, вибрану з групи, що складається з:
i) одновалентної насиченої моноциклічної кільцевої системи з 3-7 кільцевих атомів, що містить 1-3 кільцеві гетероатоми, вибрані з O, N і S, заміщеної одним або двома замісниками, незалежно вибраними з H і C_1-C_6-алкілу, і
ii) одновалентної ароматичної гетероциклічної монокільцевої системи з 5 кільцевих атомів, що містить 1 кільцевий гетероатом, вибраний з S, заміщеної одним або двома замісниками, незалежно вибраними з H і C_1-C_6-алкілу;
W вибраний з кільцевих систем A, B, C, D і E:


A ,


B ,


C ,


D ,

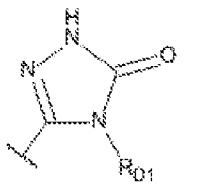

E ,

A^1, A^3 і A^4 являють собою -CH-, і A^2 являє собою -CR_{D2}-,
A^1 являє собою -N-, A^2 являє собою -CR_{D2}-, A^3 являє собою -CH- або -N-, і A^4 являє собою -CH-,
A^1, A^3 і A^4 являють собою -CH-, і A^2 являє собою -N-,
або
A^1 і A^3 являють собою -CH-, A^2 являє собою -CR_{D2}-, і A^4 являє собою -N-;
один з A^5 і A^6 являє собою -NR_{D3}-, а інший являє собою -CR_LR_M-;
R_{D1} являє собою C_1-C_6-алкіл;
R_{D2} вибраний з групи, що складається з:
i) H,
ii) галогену,
iii) гідроксі-C_1-C_6-алкокси,
iv) гідроксі-C_1-C_6-алкіл(C_1-C_6-алкіл)аміно,
v) гідроксі-C_1-C_6-алкіламіно,
vi) дигідроксі-C_1-C_6-алкокси,
vii) дигідроксі-C_1-C_6-алкіл(C_1-C_6-алкіл)аміно, і
viii) одновалентної насиченої моноциклічної кільцевої системи з 4 кільцевих атомів, що містить 1 кільцевий гетероатом, вибраний з N;
R_{D3} вибраний з групи, що складається з:
i) H,
ii) C_1-C_6-алкоксі-C_1-C_6-алкілкарбонілу,
iii) C_1-C_6-алкоксикарбонілу,
iv) C_1-C_6-алкілкарбонілу,
R_{D4} вибраний з групи, що складається з:
i) H,
ii) C_1-C_6-алкілкарбонілу,
iii) (одновалентна насичена моноциклічна кільцева система з 5 кільцевих атомів, що містить 1 кільцевий гетероатом, вибраний з N)-карбонілу, і
iv) амінокарбонілу, заміщеного по атому азоту двома незалежно вибраними C_1-C_6-алкілами;
R_G вибраний з групи, що складається з:

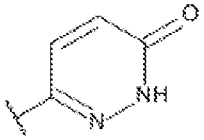
i) H,
ii) C_1-C_6-алкокси,
iii) C_1-C_6-алкоксі-C_1-C_6-алкілкарбоніламіно-C_1-C_6-алкілу,
iv) C_1-C_6-алкоксі-C_1-C_6-алкілкарбоніл(C_1-C_6-алкіл)аміно-C_1-C_6-алкілу,
v) C_1-C_6-алкоксикарбонілу,
vi) C_1-C_6-алкілу,
vii) C_1-C_6-алкілсульфонілу,
viii) карбокси,
ix) ціано,
x) C_3-C_8-циклоалкокси,
xi) C_3-C_8-циклоалкілкарбоніламіно-C_1-C_6-алкілу,
xii) C_3-C_8-циклоалкілкарбоніл(C_1-C_6-алкіл)аміно-C_1-C_6-алкілу,
xiii) гало-C_1-C_6-алкілу,
xiv) галогену,
xv) гідрокси,
xvi) амінокарбонілу, заміщеного по атому азоту R_N і R_O,
xvii) амінокарбоніл-C_1-C_6-алкокси, заміщеного по атому азоту R_N і R_O,
xviii) одновалентної ароматичної гетероциклічної монокільцевої системи з 5 кільцевих атомів, що містить 3 кільцеві гетероатоми, вибрані з N і O, заміщеної одним H або C_1-C_6-алкілом,
xix) (одновалентна насичена моноциклічна кільцева система з 5-6 кільцевих атомів, що містить 1 кільцевий гетероатом, вибраний з O)-C_1-C_6-алкокси, заміщеного H;
R_{G1} незалежно вибрані з групи, що складається з:
i) H,
ii) галогену,
iii) C_1-C_6-алкілу, і
iv) гало-C_1-C_6-алкокси;
R_L і R_M являють собою H;
R_N вибраний з групи, що складається з:
i) H,
ii) C_1-C_6-алкокси,
iii) C_1-C_6-алкоксі-C_1-C_6-алкілу,
iv) C_1-C_6-алкоксикарбоніл-C_1-C_6-алкілу,
v) C_1-C_6-алкілу,
vi) карбоксі-C_1-C_6-алкілу,
vii) C_3-C_8-циклоалкілу,
viii) C_3-C_8-циклоалкіл-C_1-C_6-алкілу,
ix) гідроксі-C_1-C_6-алкілу,
x) фенілу, і
xi) (одновалентна ароматична гетероциклічна монокільцева система з 5 і 6 кільцевих атомів, що містить 1 кільцевий гетероатом, вибраний з N і S)-C_1-C_6-алкілу;
R_O вибраний з групи, що складається з:
i) H, і
ii) C_1-C_6-алкілу;
або R_N і R_O разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють одновалентну насичену моноциклічну кільцеву систему з 5-6 кільцевих атомів, що містить 1 кільцевий гетероатом, вибраний з O і N;
або її фармацевтично прийнятна сіль.

2. Сполука за п. 1, де
R_A вибраний з групи, що складається з:
i) метилу, етилу, пропілу, бутилу,
ii) ціано-C_1-C_6-алкілу,
iii) C_3-C_8-циклоалкілу,
iv) фенілу, заміщеного R_G і R_{G1},
v) одновалентної насиченої моноциклічної кільцевої системи з 6 кільцевих атомів, що містить 1 кільцевий гетероатом, вибраний з O, заміщеної R_G і R_{G1}, і
vi) одновалентної ароматичної гетероциклічної системи з 5-6 кільцевих атомів, що містить 1 або 2 кільцеві гетероатоми, вибрані з O і N, заміщеної R_G і R_{G1};
R_B вибраний з групи, що складається з:
i) метилу, етилу, пропілу, бутилу,
ii) C_1-C_6-алкілсульфонілу,

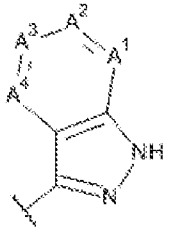
iii) C_1-C_6-алкілсульфоніламіно,
iv) амінокарбонілу,
v) ціано,
vi) галогену,
vii) одновалентної насиченої моноциклічної кільцевої системи з 6 кільцевих атомів, що містить 2 кільцеві гетероатоми, вибрані з O, N, і
viii) одновалентної ароматичної гетероциклічної монокільцевої системи з 5 кільцевих атомів, що містить 1, 2 або 3 кільцеві гетероатоми, вибрані з O і N, заміщеної одним H, C_1-C_6-алкілом або триалкілсиліл-C_1-C_6-алкоксі-C_1-C_6-алкілом;
R_{C1} являє собою H,
R_C вибраний з групи, що складається з:
i) H,
ii) метилу, етилу, пропілу, бутилу, і
iii) галогену,
або R_B і R_C разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють кільцеву систему, вибрану з групи, що складається з:
i) одновалентної насиченої моноциклічної кільцевої системи з 3-7 кільцевих атомів, що містить 1-3 кільцеві гетероатоми, вибрані з O, N і S, заміщеної одним або двома замісниками, незалежно вибраними з H і C_1-C_6-алкілу, і
ii) одновалентної ароматичної гетероциклічної монокільцевої системи з 5 кільцевих атомів, що містить 1 кільцевий гетероатом, вибраний з S, заміщеної одним або двома замісниками, незалежно вибраними з H і C_1-C_6-алкілу;
W вибраний з кільцевих систем A, B, C, D і E:



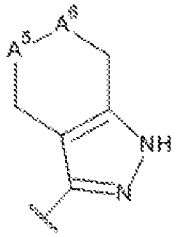
A ,



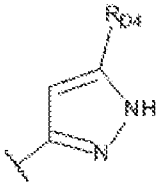
B ,



C ,



,



,

D E

A^1, A^3 і A^4 являють собою -CH-, і A^2 являє собою -CR_{D2}-,
A^1 являє собою -N-, A^2 являє собою -CR_{D2}-, A^3 являє собою -CH- або -N-, і A^4 являє собою -CH-,
A^1, A^3 і A^4 являють собою -CH-, і A^2 являє собою -N-,
A^1, A^2 і A^4 являють собою -CH-, і A^3 являє собою -N-, або
A^1 і A^3 являють собою -CH-, A^2 являє собою -CR_{D2}-, і A^4 являє собою -N-;
один з A^5 і A^6 являє собою -NR_{D3}-, а інший являє собою -CR_LR_M-;
R_{D1} являє собою C_1-C_6-алкіл,
R_{D2} вибраний з групи, що складається з:
i) H,
ii) галогену,
iii) гідроксі-C_1-C_6-алкокси,
iv) гідроксі-C_1-C_6-алкіл(C_1-C_6-алкіл)аміно,
v) гідроксі-C_1-C_6-алкіламіно,
vi) дигідроксі-C_1-C_6-алкокси,
vii) дигідроксі-C_1-C_6-алкіл(C_1-C_6-алкіл)аміно, і

viii) одновалентної насиченої моноциклічної кільцевої системи з 4 кільцевих атомів, що містить 1 кільцевий гетероатом, вибраний з N;
R_{D3} вибраний з групи, що складається з:
i) H,
ii) C_1-C_6-алкоксі-C_1-C_6-алкілкарбонілу,
iii) C_1-C_6-алкоксикарбонілу,
iv) C_1-C_6-алкілкарбонілу;
R_{D4} вибраний з групи, що складається з:
i) H,
ii) C_1-C_6-алкілкарбонілу,
iii) (одновалентна насичена моноциклічна кільцева система з 5 кільцевих атомів, що містить 1 кільцевий гетероатом, вибраний з N)-карбонілу, і
iv) амінокарбонілу, заміщеного по атому азоту двома незалежно вибраними C_1-C_6-алкілами;
R_G вибраний з групи, що складається з:
i) H,
ii) C_1-C_6-алкокси,
iii) C_1-C_6-алкоксі-C_1-C_6-алкілкарбоніламіно-C_1-C_6-алкілу,
iv) C_1-C_6-алкоксі-C_1-C_6-алкілкарбоніл(C_1-C_6-алкіл)аміно-C_1-C_6-алкілу,
v) C_1-C_6-алкоксикарбонілу,
vi) C_1-C_6-алкілу,
vii) C_1-C_6-алкілсульфонілу,
viii) карбокси,
ix) ціано,
x) C_3-C_8-циклоалкокси,
xi) C_3-C_8-циклоалкілкарбоніламіно-C_1-C_6-алкілу,
xii) C_3-C_8-циклоалкілкарбоніл(C_1-C_6-алкіл)аміно-C_1-C_6-алкілу,
xiii) гало-C_1-C_6-алкілу,
xiv) галогену,
xv) гідрокси,
xvi) амінокарбонілу, заміщеного по атому азоту R_N і R_O,
xvii) амінокарбоніл-C_1-C_6-алкокси, заміщеного по атому азоту R_N і R_O,
xviii) одновалентної ароматичної гетероциклічної монокільцевої системи з 5 кільцевих атомів, що містить 3 кільцеві гетероатоми, вибрані з N і O, заміщеної одним H або C_1-C_6-алкілом,
xix) (одновалентна насичена моноциклічна кільцева система з 5-6 кільцевих атомів, що містить 1 кільцевий гетероатом, вибраний з O)-C_1-C_6-алкокси, заміщеного H;
R_{G1} незалежно вибрані з групи, що складається з:
i) H,
ii) галогену,
iii) C_1-C_6-алкілу, і
iv) гало-C_1-C_6-алкокси,
R_L і R_M являють собою H,
R_N вибраний з групи, що складається з:
i) H,
ii) C_1-C_6-алкокси,
iii) C_1-C_6-алкоксі-C_1-C_6-алкілу,
iv) C_1-C_6-алкоксикарбоніл-C_1-C_6-алкілу,
v) C_1-C_6-алкілу,
vi) карбоксі-C_1-C_6-алкілу,
vii) C_3-C_8-циклоалкілу,
viii) C_3-C_8-циклоалкіл-C_1-C_6-алкілу,
ix) гідроксі-C_1-C_6-алкілу,
x) фенілу, і
xi) (одновалентна ароматична гетероциклічна монокільцева система з 5 і 6 кільцевих атомів, що містить 1 кільцевий гетероатом, вибраний з N і S)-C_1-C_6-алкілу;
R_O вибраний з групи, що складається з:
i) H, і
ii) C_1-C_6-алкілу;
або R_N і R_O разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють одновалентну насичену моноциклічну кільцеву систему з 5-6 кільцевих атомів, що містить 1 кільцевий гетероатом, вибраний з O і N;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

3. Сполука за будь-яким з пп. 1 і 2, де

R_A вибраний з групи, що складається з:

i) метилу, етилу, пропілу, бутилу,

ii) ціано-C_1-C_6-алкілу,

iii) C_3-C_8-циклоалкілу,

iv) фенілу, заміщеного R_G і R_{G1},

v) одновалентної насиченої моноциклічної кільцевої системи з 6 кільцевих атомів, що містить 1 кільцевий гетероатом, вибраний з O, заміщеної R_G і R_{G1}, і

vi) одновалентної ароматичної гетероциклічної системи з 5-6 кільцевих атомів, що містить 1 або 2 кільцеві гетероатоми, вибрані з O і N, заміщеної R_G і R_{G1};

R_B вибраний з групи, що складається з:

i) метилу, етилу, пропілу, бутилу,

ii) C_1-C_6-алкілсульфонілу,

iii) C_1-C_6-алкілсульфоніламіно,

iv) амінокарбонілу,

v) ціано,

vi) галогену,

vii) одновалентної насиченої моноциклічної кільцевої системи з 6 кільцевих атомів, що містить 2 кільцеві гетероатоми, вибрані з O, N, і

viii) одновалентної ароматичної гетероциклічної монокільцевої системи з 5 кільцевих атомів, що містить 1, 2 або 3 кільцеві гетероатоми, вибрані з O і N, заміщеної одним H, C_1-C_6-алкілом або триалкілсиліл-C_1-C_6-алкоксі-C_1-C_6-алкілом;

R_{C1} являє собою H, і

R_C вибраний з групи, що складається з:

i) H,

ii) метилу, етилу, пропілу, бутилу, і

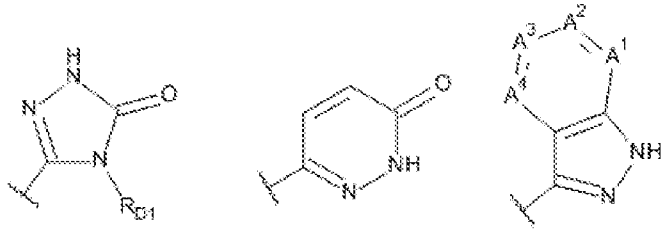
iii) галогену;

або R_B і R_C разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють кільцеву систему, вибрану з групи, що складається з:

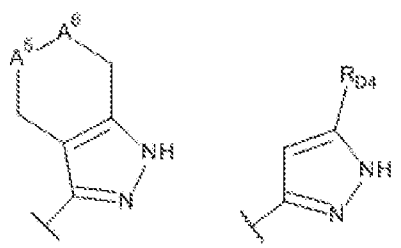
i) одновалентної насиченої моноциклічної кільцевої системи з 3-7 кільцевих атомів, що містить 1-3 кільцеві гетероатоми, вибрані з O, N і S, заміщеної одним або двома замісниками, незалежно вибраними з H і C_1-C_6-алкілу, і

ii) одновалентної ароматичної гетероциклічної монокільцевої системи з 5 кільцевих атомів, що містить 1 кільцевий гетероатом, вибраний з S, заміщеної одним або двома замісниками, незалежно вибраними з H і C_1-C_6-алкілу;

W вибраний з кільцевих систем A, B, C, D і E:



A , B , C ,



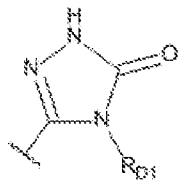
D , E ,

A^1, A^3 і A^4 являють собою -CH-, і A^2 являє собою -CR_{D2}-,

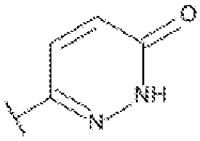
A^1 являє собою -N-, A^2 являє собою -CR_{D2}-, A^3 являє собою -CH- або -N-, і A^4 являє собою -CH-,
A^1, A^3 і A^4 являють собою -CH-, і A^2 являє собою -N-, або
A^1 і A^3 являють собою -CH-, A^2 являє собою -CR_{D2}-, і A^4 являє собою -N-;
один з A^5 і A^6являє собою -NR_{D3}-, а інший являє собою -CR_LR_M-;
R_{D1} являє собою C_1-C_6-алкіл;
R_{D2} вибраний з групи, що складається з:
i) H,
ii) галогену,
iii) гідроксі-C_1-C_6-алкокси,
iv) гідроксі-C_1-C_6-алкіл(C_1-C_6-алкіл)аміно,
v) гідроксі-C_1-C_6-алкіламіно,
vi) дигідроксі-C_1-C_6-алкокси,
vii) дигідроксі-C_1-C_6-алкіл(C_1-C_6-алкіл)аміно, і
viii) одновалентної насиченої моноциклічної кільцевої системи з 4 кільцевих атомів, що містить 1 кільцевий гетероатом, вибраний з N;
R_{D3} вибраний з групи, що складається з:
i) H,
ii) C_1-C_6-алкоксі-C_1-C_6-алкілкарбонілу, і
iii) C_1-C_6-алкілкарбонілу;
R_{D4} вибраний з групи, що складається з наступних:
i) H,
ii) C_1-C_6-алкоксикарбонілу,
iii) (одновалентна насичена моноциклічна кільцева система з 5 кільцевих атомів, що містить 1 кільцевий гетероатом, вибраний з N)-карбонілу, і
iv) амінокарбонілу, заміщеного по атому азоту двома незалежно вибраними C_1-C_6-алкілами;
R_G вибраний з групи, що складається з:
i) H,
ii) C_1-C_6-алкокси,
iii) C_1-C_6-алкоксі-C_1-C_6-алкілкарбоніламіно-C_1-C_6-алкілу,
iv) C_1-C_6-алкоксі-C_1-C_6-алкілкарбоніл(C_1-C_6-алкіл)аміно-C_1-C_6-алкілу,
v) C_1-C_6-алкоксикарбонілу,
vi) C_1-C_6-алкілу,
vii) C_1-C_6-алкілсульфонілу,
viii) карбокси,
ix) ціано,
x) C_3-C_8-циклоалкокси,
xi) C_3-C_8-циклоалкілкарбоніламіно-C_1-C_6-алкілу,
xii) C_3-C_8-циклоалкілкарбоніл(C_1-C_6-алкіл)аміно-C_1-C_6-алкілу,
xiii) гало-C_1-C_6-алкілу,
xiv) галогену,
xv) гідрокси,
xvi) амінокарбонілу, заміщеного по атому азоту R_N і R_O,
xvii) амінокарбоніл-C_1-C_6-алкокси, заміщеного по атому азоту R_N і R_O,
xviii) одновалентної ароматичної гетероциклічної монокільцевої системи з 5 кільцевих атомів, що містить 3 кільцеві гетероатоми, вибрані з N і O, заміщеної, заміщений одним H або C_1-C_6-алкілом,
xix) (одновалентна насичена моноциклічна кільцева система з 5-6 кільцевих атомів, що містить 1 кільцевий гетероатом, вибраний з O)-C_1-C_6-алкокси, заміщеного H;
R_{G1} незалежно вибрані з групи, що складається з:
i) H,
ii) галогену,
iii) C_1-C_6-алкілу, і
iv) гало-C_1-C_6-алкокси;
R_L і R_M являють собою H;
R_N вибраний з групи, що складається з:
i) H,
ii) C_1-C_6-алкокси,
iii) C_1-C_6-алкоксі-C_1-C_6-алкілу,
iv) C_1-C_6-алкоксикарбоніл-C_1-C_6-алкілу,
v) C_1-C_6-алкілу,

vi) карбоксі-C_1-C_6-алкілу,
vii) C_3-C_8-циклоалкілу,
viii) C_3-C_8-циклоалкіл-C_1-C_6-алкілу,
ix) гідроксі-C_1-C_6-алкілу,
x) фенілу, і
xi) (одновалентна ароматична гетероциклічна монокільцева система з 5 і 6 кільцевих атомів, що містить 1 кільцевий гетероатом, вибраний з N і S)-C_1-C_6-алкілу;
R_O вибраний з групи, що складається з:
i) H, і
ii) C_1-C_6-алкілу;
або R_N і R_O разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють одновалентну насичену моноциклічну кільцеву систему з 5-6 кільцевих атомів, що містить 1 кільцевий гетероатом, вибраний з O і N;
або її фармацевтично прийнятна сіль.

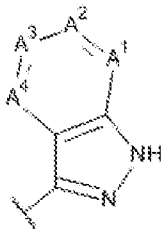
4. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, де
R_A вибраний з групи, що складається з:
i) метилу, етилу, пропілу, бутилу,
ii) ціано-C_1-C_6-алкілу,
iii) C_3-C_8-циклоалкілу,
iv) фенілу, заміщеного R_G і R_{G1},
v) одновалентної насиченої моноциклічної кільцевої системи з 6 кільцевих атомів, що містить 1 кільцевий гетероатом, вибраний з O, заміщеної R_G і R_{G1}, і
vi) одновалентної ароматичної гетероциклічної системи з 5-6 кільцевих атомів, що містить 1 або 2 кільцеві гетероатоми, вибрані з O і N, заміщеної R_G і R_{G1};
R_B вибраний з групи, що складається з:
i) метилу, етилу, пропілу, бутилу,
ii) C_1-C_6-алкілсульфонілу,
iii) C_1-C_6-алкілсульфоніламіно,
iv) амінокарбонілу,
v) ціано,
vi) галогену,
vii) одновалентної насиченої моноциклічної кільцевої системи з 6 кільцевих атомів, що містить 2 кільцеві гетероатоми, вибрані з O, N, і
viii) одновалентної ароматичної гетероциклічної монокільцевої системи з 5 кільцевих атомів, що містить 1, 2 або 3 кільцеві гетероатоми, вибрані з O і N, заміщеної одним H, C_1-C_6-алкілом або триалкілсиліл-C_1-C_6-алкоксі-C_1-C_6-алкілом;
R_{C1} являє собою H, і
R_C вибраний з групи, що складається з:
i) H,
ii) метилу, етилу, пропілу, бутилу, і
iii) галогену;
або R_B і R_C разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють кільцеву систему, вибрану з групи, що складається з:
i) одновалентної насиченої моноциклічної кільцевої системи з 3-7 кільцевих атомів, що містить 1-3 кільцеві гетероатоми, вибрані з O, N і S, заміщеної одним або двома замісниками, незалежно вибраними з H і C_1-C_6-алкілу, і
ii) одновалентної ароматичної гетероциклічної монокільцевої системи з 5 кільцевих атомів, що містить 1 кільцевий гетероатом, вибраний з S, заміщеної одним або двома замісниками, незалежно вибраними з H і C_1-C_6-алкілу;
W вибраний з кільцевих систем A, B, C, D і E:



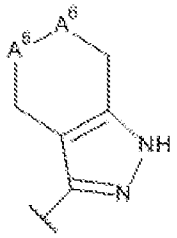
A ,



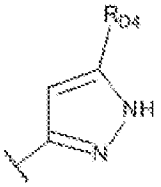
B ,



C ,



D ,



E ,

A^1, A^3 і A^4 являють собою -CH-, і A^2 являє собою -CR_{D2}-,
A^1 являє собою -N-, A^2 являє собою -CR_{D2}-, A^3 являє собою -CH- або -N-, і A^4 являє собою -CH-,
A^1, A^3 і A^4 являють собою -CH-, і A^2 являє собою -N-, або
A^1 і A^3 являють собою -CH-, A^2 являє собою -CR_{D2}-, і A^4 являє собою -N-;
один з A^5 і A^6 являє собою -NR_{D3}-, а інший являє собою -CR_LR_M-;
R_{D1} являє собою C_1-C_6-алкіл;
R_{D2} вибраний з групи, що складається з:
i) H,
ii) галогену,
iii) гідроксі-C_1-C_6-алкокси,
iv) гідроксі-C_1-C_6-алкіл(C_1-C_6-алкіл)аміно,
v) гідроксі-C_1-C_6-алкіламіно,
vi) дигідроксі-C_1-C_6-алкокси,
vii) дигідроксі-C_1-C_6-алкіл(C_1-C_6-алкіл)аміно, і
viii) одновалентної насиченої моноциклічної кільцевої системи з 4 кільцевих атомів, що містить 1 кільцевий гетероатом, вибраний з N;
R_{D3} вибраний з групи, що складається з:
i) H,
ii) C_1-C_6-алкоксі-C_1-C_6-алкілкарбонілу,
iii) C_1-C_6-алкоксикарбонілу, і
iv) C_1-C_6-алкілкарбонілу;
R_{D4} вибраний з групи, що складається з:
i) H,
ii) (одновалентна насичена моноциклічна кільцева система з 5 кільцевих атомів, що містить 1 кільцевий гетероатом, вибраний з N)-карбонілу, і
iii) амінокарбонілу, заміщеного по атому азоту двома незалежно вибраними C_1-C_6-алкілами;
R_G вибраний з групи, що складається з:
i) H,
ii) C_1-C_6-алкокси,
iii) C_1-C_6-алкоксі-C_1-C_6-алкілкарбоніламіно-C_1-C_6-алкілу,
iv) C_1-C_6-алкоксі-C_1-C_6-алкілкарбоніл(C_1-C_6-алкіл)аміно-C_1-C_6-алкілу,
v) C_1-C_6-алкоксикарбонілу,
vi) C_1-C_6-алкілу,
vii) C_1-C_6-алкілсульфонілу,
viii) карбокси,
ix) ціано,
x) C_3-C_8-циклоалкокси,

xi) C_3-C_8-циклоалкілкарбоніламіно-C_1-C_6-алкілу,
xii) C_3-C_8-циклоалкілкарбоніл(C_1-C_6-алкіл)аміно-C_1-C_6-алкілу,
xiii) гало-C_1-C_6-алкілу,
xiv) галогену,
xv) гідрокси,
xvi) амінокарбонілу, заміщеного по атому азоту R_N і R_O,
xvii) амінокарбоніл-C_1-C_6-алкокси, заміщеного по атому азоту R_N і R_O,
xviii) одновалентної ароматичної гетероциклічної монокільцевої системи з 5 кільцевих атомів, що містить 3 кільцеві гетероатоми, вибрані з N і O, заміщеної одним H або C_1-C_6-алкілом,
xix) (одновалентна насичена моноциклічна кільцева система з 5-6 кільцевих атомів, що містить 1 кільцевий гетероатом, вибраний з O)-C_1-C_6-алкокси, заміщеного H;
R_{G1} незалежно вибрані з групи, що складається з:
i) H,
ii) галогену,
iii) C_1-C_6-алкілу, і
iv) гало-C_1-C_6-алкокси;
R_L і R_M являють собою H;
R_N вибраний з групи, що складається з:
xii) H,
xiii) C_1-C_6-алкокси,
xiv) C_1-C_6-алкоксі-C_1-C_6-алкілу,
xv) C_1-C_6-алкоксикарбоніл-C_1-C_6-алкілу,
xvi) C_1-C_6-алкілу,
xvii) карбоксі-C_1-C_6-алкілу,
xviii) C_3-C_8-циклоалкілу,
xix) C_3-C_8-циклоалкіл-C_1-C_6-алкілу,
xx) гідроксі-C_1-C_6-алкілу,
xxi) фенілу, і
xxii) (одновалентна ароматична гетероциклічна монокільцева система з 5 і 6 кільцевих атомів, що містить 1 кільцевий гетероатом, вибраний з N і S)-C_1-C_6-алкілу;
R_O вибраний з групи, що складається з:
i) H, і
ii) C_1-C_6-алкілу;
або R_N і R_O разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють одновалентну насичену моноциклічну кільцеву систему з 5-6 кільцевих атомів, що містить 1 кільцевий гетероатом, вибраний з O і N;
або її фармацевтично прийнятна сіль.

5. Сполука за будь-яким з пп. 1-4, де R_A вибраний з групи, що складається з:
i) метилу, етилу, пропілу, бутилу,
ii) ціано-C_1-C_6-алкілу,
iii) C_3-C_8-циклоалкілу,
iv) фенілу, заміщеного R_G і R_{G1},
v) одновалентної насиченої моноциклічної кільцевої системи з 6 кільцевих атомів, що містить 1 кільцевий гетероатом, вибраний з O, заміщеної R_G і R_{G1}, і
vi) одновалентної ароматичної гетероциклічної системи з 5-6 кільцевих атомів, що містить 1 або 2 кільцеві гетероатоми, вибрані з O і N, заміщеної R_G і R_{G1}.

6. Сполука за будь-яким з пп. 1-5, де R_A вибраний з групи, що складається з:
i) метилу, етилу, пропілу, бутилу,
ii) ціано-C_1-C_6-алкілу,
iii) C_3-C_8-циклоалкілу,
iv) фенілу, заміщений R_G і R_{G1},
v) тетрагідропіранілу, заміщеного R_G і R_{G1}, і
vi) одновалентної ароматичної гетероциклічної системи з 5-6 кільцевих атомів, що містить 1 або 2 кільцеві гетероатоми, вибрані з O і N, заміщеної R_G і R_{G1}.

7. Сполука за будь-яким з пп. 1-6, де R_A вибраний з групи, що складається з:
i) метилу, етилу, пропілу, бутилу,
ii) C_3-C_8-циклоалкілу,
iii) фенілу, заміщеного R_G і R_{G1}, і
iv) одновалентної ароматичної гетероциклічної системи з 5-6 кільцевих атомів, що містить 1 або 2 кільцеві гетероатоми, вибрані з O і N, заміщеної R_G і R_{G1}.

8. Сполука за будь-яким з пп. 1-7, де R_A вибраний з групи, що складається з:
i) метилу, етилу, пропілу, бутилу, і
ii) фенілу, заміщеного R_G і R_{G1}.
9. Сполука за будь-яким з пп. 1-8, де R_A являє собою метил, етил, пропіл, бутил.
10. Сполука за будь-яким з пп. 1-9, де R_A являє собою феніл, заміщений R_G і R_{G1}.
11. Сполука за будь-яким з пп. 1-10, де R_G вибраний з групи, що складається з:
i) H,
ii) C_1-C_6-алкокси,
iii) C_1-C_6-алкоксі-C_1-C_6-алкілкарбоніламіно-C_1-C_6-алкілу,
iv) C_1-C_6-алкоксі-C_1-C_6-алкілкарбоніл(C_1-C_6-алкіл)аміно-C_1-C_6-алкілу,
v) C_1-C_6-алкоксикарбонілу,
vi) C_1-C_6-алкілу,
vii) C_1-C_6-алкілсульфонілу,
viii) карбокси,
ix) ціано,
x) C_3-C_8-циклоалкокси,
xi) C_3-C_8-циклоалкілкарбоніламіно-C_1-C_6-алкілу,
xii) C_3-C_8-циклоалкілкарбоніл(C_1-C_6-алкіл)аміно-C_1-C_6-алкілу,
xiii) гало-C_1-C_6-алкілу,
xiv) галогену,
xv) гідрокси,
xvi) амінокарбонілу, заміщеного по атому азоту R_N і R_O,
xvii) амінокарбоніл-C_1-C_6-алкокси, заміщеного по атому азоту R_N і R_O,
xviii) одновалентної ароматичної гетероциклічної монокільцевої системи з 5 кільцевих атомів, що містить 3 кільцеві гетероатоми, вибрані з N і O, заміщеної одним H або C_1-C_6-алкілом,
xix) (одновалентна насичена моноциклічна кільцева система з 5-6 кільцевих атомів, що містить 1 кільцевий гетероатом, вибраний з O)-C_1-C_6-алкокси, заміщеного H.
12. Сполука за будь-яким з пп. 1-11, де R_G вибраний з групи, що складається з:
i) H,
ii) C_1-C_6-алкокси,
iii) C_1-C_6-алкоксі-C_1-C_6-алкілкарбоніл(C_1-C_6-алкіл)аміно-C_1-C_6-алкілу,
iv) C_3-C_8-циклоалкокси,
v) галогену,
vi) амінокарбонілу, заміщеного по атому азоту R_N і R_O,
vii) амінокарбоніл-C_1-C_6-алкокси, заміщеного по атому азоту R_N і R_O,
viii) одновалентної ароматичної гетероциклічної монокільцевої системи з 5 кільцевих атомів, що містить 3 кільцеві гетероатоми, вибрані з N і O, заміщеної одним H або C_1-C_6-алкілом, і
ix) (одновалентна насичена моноциклічна кільцева система з 5-6 кільцевих атомів, що містить 1 кільцевий гетероатом, вибраний з O)-C_1-C_6-алкокси, заміщеного H.
13. Сполука за будь-яким з пп. 1-12, де R_{G1} вибраний з групи, що складається з:
i) H,
ii) галогену,
iii) C_1-C_6-алкілу, і
iv) гало-C_1-C_6-алкокси.
14. Сполука за будь-яким з пп. 1-13, де R_{G1} вибраний з групи, що складається з:
i) H, і
ii) галогену.
15. Сполука за будь-яким з пп. 1-14, де R_L і R_M являють собою H.
16. Сполука за будь-яким з пп. 1-15, де R_N вибраний з групи, що складається з:
i) C_1-C_6-алкоксі-C_1-C_6-алкілу, і
ii) C_1-C_6-алкілу.
17. Сполука за будь-яким з пп. 1-16, де R_O являє собою C_1-C_6-алкіл.
18. Сполука за будь-яким з пп. 1-17, де R_N і R_O разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють морфолініл або піролідиніл.
19. Сполука за будь-яким з пп. 1-18, де R_B вибраний з групи, що складається з:
i) метилу, етилу, пропілу, бутилу,
ii) C_1-C_6-алкілсульфонілу,
iii) C_1-C_6-алкілсульфоніламіно,
iv) амінокарбонілу,
v) ціано,

vi) галогену,
vii) одновалентної насиченої моноциклічної кільцевої системи з 6 кільцевих атомів, що містить 2 кільцеві гетероатоми, вибрані з O, N, і
viii) одновалентної ароматичної гетероциклічної монокільцевої системи з 5 кільцевих атомів, що містить 1, 2 або 3 кільцеві гетероатоми, вибрані з O і N, заміщеної одним H, C_1-C_6-алкілом або триалкілсиліл-C_1-C_6-алкоксі-C_1-C_6-алкілом.

20. Сполука за будь-яким з пп. 1-19, де R_B вибраний з групи, що складається з:
i) ціано, і
ii) галогену.

21. Сполука за будь-яким з пп. 1-20, де R_B являє собою галоген.

22. Сполука за будь-яким з пп. 1-21, де R_C вибраний з групи, що складається з:
i) H,
ii) метилу, етилу, пропілу, бутилу, і
iii) галогену.

23. Сполука за будь-яким з пп. 1-22, де R_C являє собою метил, етил, пропіл, бутил.

24. Сполука за будь-яким з пп. 1-23, де R_{C1} являє собою H.

25. Сполука за будь-яким з пп. 1-24, де W вибраний з кільцевих систем A і C.

26. Сполука за будь-яким з пп. 1-25, де W являє собою кільцеву систему A.

27. Сполука за будь-яким з пп. 1-26, де R_{D1} являє собою C_1-C_6-алкіл.

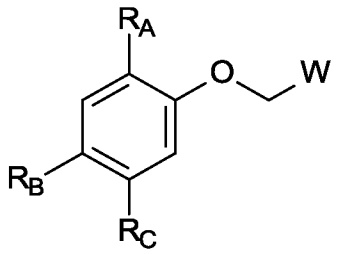
28. Сполука за будь-яким з пп. 1-27, де R_{D2} вибраний з групи, що складається з:
i) H,
ii) галогену,
iii) гідроксі-C_1-C_6-алкокси,
iv) гідроксі-C_1-C_6-алкіл(C_1-C_6-алкіл)аміно,
v) гідроксі-C_1-C_6-алкіламіно,
vi) дигідроксі-C_1-C_6-алкокси,
vii) дигідроксі-C_1-C_6-алкіл(C_1-C_6-алкіл)аміно, і
viii) одновалентної насиченої моноциклічної кільцевої системи з 4 кільцевих атомів, що містить 1 кільцевий гетероатом, вибраний з N.

29. Сполука за будь-яким з пп. 1-28, де R_{D2} вибраний з групи, що складається з:
i) H,
ii) гідроксі-C_1-C_6-алкокси, і
iii) гідроксі-C_1-C_6-алкіл(C_1-C_6-алкіл)аміно.

30. Сполука за будь-яким з пп. 1-29, де R_{D3} вибраний з групи, що складається з:
i) H,
ii) C_1-C_6-алкоксі-C_1-C_6-алкілкарбонілу,
iii) C_1-C_6-алкоксикарбонілу, і
iv) C_1-C_6-алкілкарбонілу.

31. Сполука за будь-яким з пп. 1-30, де R_{D4} вибраний з групи, що складається з:
i) H,
ii) C_1-C_6-алкоксикарбонілу,
iii) (одновалентна насичена моноциклічна кільцева система з 5 кільцевих атомів, що містить 1 кільцевий гетероатом, вибраний з N)-карбонілу, і
iv) амінокарбонілу, заміщеного по атому азоту двома незалежно вибраними C_1-C_6-алкілами.

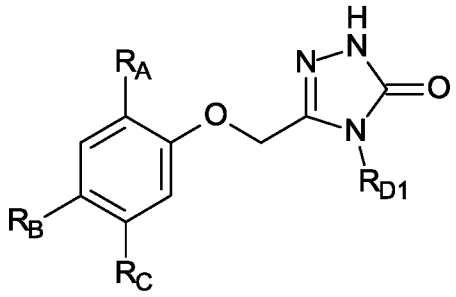
32. Сполука за п. 1 і формули (Ia)



(Ia)

або їх фармацевтично прийнятні солі.

33. Сполука за п. 1 і формули (Ib):



, (Ib)

де

R_A вибраний з групи, що складається з:

i) метилу, етилу, пропілу, бутилу, і

ii) фенілу, заміщеного R_G і R_{G1};

R_B вибраний з групи, що складається з:

i) ціано, і

ii) галогену;

R_C вибраний з групи, що складається з:

i) H,

ii) метилу, етилу, пропілу, бутилу, і

iii) галогену;

R_{D1} являє собою C_1-C_6-алкіл;

R_G вибраний з групи, що складається з:

i) H,

ii) C_1-C_6-алкокси,

iii) C_1-C_6-алкоксі-C_1-C_6-алкілкарбоніл(C_1-C_6-алкіл)аміно-C_1-C_6-алкілу,

iv) галогену,

v) амінокарбонілу, заміщеного по атому азоту R_N і R_O,

vi) амінокарбоніл-C_1-C_6-алкокси, заміщеного по атому азоту R_N і R_O,

vii) одновалентної ароматичної гетероциклічної монокільцевої системи з 5 кільцевих атомів, що містить 3 кільцеві гетероатоми, вибрані з N і O, заміщеної одним H або C_1-C_6-алкілом, і

viii) (одновалентна насичена моноциклічна кільцева система з 5-6 кільцевих атомів, що містить 1 кільцевий гетероатом, вибраний з O)-C_1-C_6-алкокси, заміщеного H; і

R_{G1} вибраний з групи, що складається з:

i) H, і

ii) галогену;

R_N вибраний з групи, що складається з:

i) C_1-C_6-алкоксі-C_1-C_6-алкілу, і

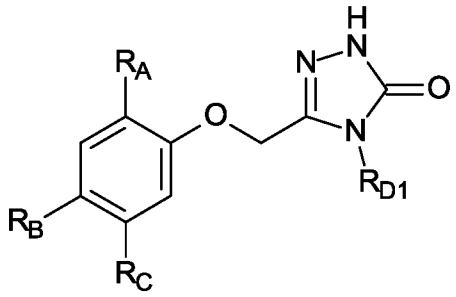
ii) C_1-C_6-алкілу;

R_O являє собою C_1-C_6-алкіл;

або R_N і R_O разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють морфолініл або піролідиніл;

або їх фармацевтично прийнятні солі.

34. Сполука за п. 1 і формули (Ib):



, (Ib)

де

R_A вибраний з групи, що складається з:

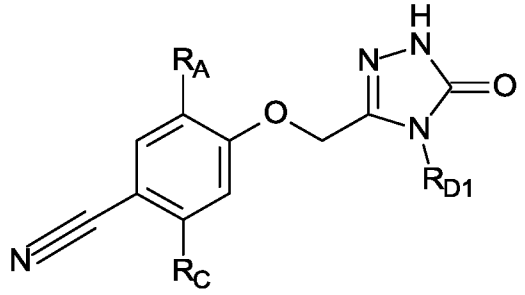
i) метилу, етилу, пропілу, бутилу, і

ii) фенілу, заміщеного R_G і R_{G1};

R_B вибраний з групи, що складається з:

i) ціано, і
ii) галогену;
R_{D1} являє собою C_1-C_6-алкіл;
R_G вибраний з групи, що складається з:
i) H,
ii) C_1-C_6-алкокси,
iii) C_1-C_6-алкоксі-C_1-C_6-алкілкарбоніламіно-C_1-C_6-алкілу,
iv) C_1-C_6-алкоксі-C_1-C_6-алкілкарбоніл(C_1-C_6-алкіл)аміно-C_1-C_6-алкілу,
v) C_1-C_6-алкоксикарбонілу,
vi) C_1-C_6-алкілу,
vii) C_1-C_6-алкілсульфонілу,
viii) карбокси,
ix) ціано,
x) C_3-C_8-циклоалкокси,
xi) C_3-C_8-циклоалкілкарбоніламіно-C_1-C_6-алкілу,
xii) C_3-C_8-циклоалкілкарбоніл(C_1-C_6-алкіл)аміно-C_1-C_6-алкілу,
xiii) гало-C_1-C_6-алкілу,
xiv) галогену,
xv) амінокарбонілу, заміщеного по атому азоту R_N і R_O,
xvi) амінокарбоніл-C_1-C_6-алкокси, заміщеного по атому азоту R_N і R_O,
xvii) одновалентної ароматичної гетероциклічної монокільцевої системи з 5 кільцевих атомів, що містить 3 кільцеві гетероатоми, вибрані з N і O, заміщеної одним H, C_1-C_6-алкілом,
xviii) (одновалентна насичена моноциклічна кільцева система з 5-6 кільцевих атомів, що містить 1 кільцевий гетероатом, вибраний з O)-C_1-C_6-алкокси, заміщеного H, і
R_{G1} вибраний з групи, що складається з:
i) H,
ii) галогену,
iii) C_1-C_6-алкілу, і
iv) гало-C_1-C_6-алкокси;
R_N вибраний з групи, що складається з:
i) H,
ii) C_1-C_6-алкокси,
iii) C_1-C_6-алкоксі-C_1-C_6-алкілу,
iv) C_1-C_6-алкоксикарбоніл-C_1-C_6-алкілу,
v) C_1-C_6-алкілу,
vi) карбоксі-C_1-C_6-алкілу,
vii) C_3-C_8-циклоалкілу,
viii) C_3-C_8-циклоалкіл-C_1-C_6-алкілу,
ix) гідроксі-C_1-C_6-алкілу,
x) фенілу, і
xi) (одновалентна ароматична гетероциклічна монокільцева система з 5 і 6 кільцевих атомів, що містить 1 кільцевий гетероатом, вибраний з N і S)-C_1-C_6-алкілу;
R_O вибраний з групи, що складається з:
i) H, і
ii) C_1-C_6-алкілу;
або R_N і R_O разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють піперидиніл, морфолініл або піролідиніл;
або їх фармацевтично прийнятна сіль.

35. Сполука за п. 1 і формули (Ic):



, (Ic)

де

R_A являє собою метил, етил, пропіл, бутил;
R_C вибраний з групи, що складається з:
i) метилу, етилу, пропілу, бутилу, і
ii) галогену;
R_{D1} являє собою C_1-C_6-алкіл;
або їх фармацевтично прийнятна сіль.

36. Сполука за будь-яким з пп. 1-35, вибрана з наступних:
3-[(2-трет-бутил-4-хлор-5-метилфенокси)метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[(2-трет-бутил-4-хлор-5-фторфенокси)метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[(3,3-диметил-6-пропан-2-іл-1,2-дигідроінден-5-іл)оксиметил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[[2-трет-бутил-4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)фенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[[2-трет-бутил-4-[1-(2-триметилсилілетоксиметил)імідазол-2-іл]фенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[[2-трет-бутил-4-(1-метилімідазол-2-іл)фенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[[2-трет-бутил-4-(1,3-оксазол-2-іл)фенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[(2-трет-бутил-4-морфолін-4-ілфенокси)метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[[2-трет-бутил-4-(3-метилімідазол-4-іл)фенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[[2-трет-бутил-4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
4-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]-3-пропан-2-ілбензонітрил;
2-метил-4-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]-5-пропан-2-ілбензонітрил;
3-трет-бутил-4-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]бензонітрил;
3-[(4-хлор-2-циклопропіл-5-метилсульфонілфенокси)метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[(2-трет-бутил-4-метилсульфонілфенокси)метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
5-трет-бутил-2-метил-4-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]бензонітрил;
4-трет-бутил-2-метил-5-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]бензонітрил;
3-[[2-трет-бутил-4-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)імідазол-4-іл]фенокси]-метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[(4-хлор-2-циклопропіл-5-метилфенокси)метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[(4-хлор-2-циклогексил-5-метилфенокси)метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[[4-хлор-5-метил-2-(оксан-4-іл)фенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
2-хлор-4-циклопропіл-5-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]бензонітрил;
N-[2-хлор-4-циклопропіл-5-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]метансульфонамід;
4-трет-бутил-3-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]бензонітрил;
4-трет-бутил-3-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]бензамід;
5-трет-бутил-2-метил-4-[(5-оксо-4-пропан-2-іл-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]бензонітрил;
4-метил-3-[(5-метил-2-пропан-2-ілфенокси)метил]-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[(4-хлор-5-метил-2-пропан-2-ілфенокси)метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[(4-хлор-2-пропан-2-ілфенокси)метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[(6-циклопропіл-2-метил-1,3-бензотіазол-5-іл)оксиметил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[(4-хлор-2-циклобутил-5-метилфенокси)метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[[2-трет-бутил-4-(1H-імідазол-2-іл)фенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[[2-трет-бутил-4-(1H-імідазол-5-іл)фенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[(4-хлор-5-метил-2-фенілфенокси)метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[[4-хлор-2-(2-хлорфеніл)-5-метилфенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[[4-хлор-2-(3-хлорфеніл)-5-метилфенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[[4-хлор-2-(4-хлорфеніл)-5-метилфенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]бензонітрил;
3-[[4-хлор-5-метил-2-(3-метилсульфонілфеніл)фенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[[4-хлор-5-метил-2-(2-метилсульфонілфеніл)фенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[[4-хлор-5-метил-2-[3-(піперидин-1-карбоніл)феніл]фенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-N-циклогексилбензамід;
3-[[4-хлор-5-метил-2-[3-(морфолін-4-карбоніл)феніл]фенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]бензамід;
3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-N,N-диметилбензамід;
3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-N-фенілбензамід;

3-хлор-5-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]бензамід;
3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-N-циклопропіл-4-фторбензамід;
4-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]-3-фенілбензонітрил;
3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-N-(2-метоксіетил)бензамід;
3-[[4-хлор-2-(2-хлорпіридин-3-іл)-5-метилфенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[[4-хлор-2-(6-хлорпіридин-2-іл)-5-метилфенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
5-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]піридин-3-карбоксамід;
3-[[4-хлор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)-5-метилфенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[(4-хлор-5-метил-2-піразин-2-ілфенокси)метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[(4-хлор-5-метил-2-піримідин-2-ілфенокси)метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[[4-хлор-5-метил-2-[2-метил-5-(трифторметил)піразол-3-іл]феноксі]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[[4-хлор-5-метил-2-(1,2-оксазол-5-іл)феноксі]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[[4-хлор-5-метил-2-(1,3-оксазол-5-іл)феноксі]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[[4-хлор-5-метил-2-(3-метилімідазол-4-іл)феноксі]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[[4-хлор-2-(1H-імідазол-5-іл)-5-метилфенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[[4-хлор-5-метил-2-(1,3-оксазол-2-іл)феноксі]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[[4-хлор-5-метил-2-(2-метилпіразол-3-іл)фенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
2-хлор-4-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]-5-фенілбензонітрил;
2-хлор-5-(4-фторфеніл)-4-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]бензонітрил;
3-[4-хлор-5-ціано-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-N-метилбензамід,
2-хлор-4-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]-5-[3-(1H-піразол-3-іл)феніл]бензонітрил;
2-хлор-5-[3-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)феніл]-4-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]бензонітрил;
3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-N-(2-гідроксіетил)бензамід;
2-хлор-5-[3-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)феніл]-4-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]бензонітрил;
3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-4-фтор-N,N-диметилбензамід;
3-[4-хлор-5-ціано-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-N,N-диметилбензамід;
3-[[4-хлор-2-[2-фтор-5-(морфолін-4-карбоніл)феніл]-5-метилфенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
2-хлор-4-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]-5-[3-(морфолін-4-карбоніл)феніл]бензонітрил;
метил-3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]бензоат;
3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]бензойна кислота;
метил-3-[[3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]бензоїл]аміно]пропаноат;
3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-N-(2-гідроксіетил)-N-метилбензамід;
етил-2-[[3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]бензоїл]аміно]ацетат;
3-[[3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]бензоїл]аміно]пропанова кислота;
2-[[3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]бензоїл]аміно]оцтова кислота;
метил-3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-4-метилбензоат;
3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-4-метилбензойна кислота;
3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-N,N,4-триметилбензамід;
3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-4-(трифторметокси)бензамід;

3-[[4-хлор-2-(2-метоксипіридин-3-іл)-5-метилфенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
2-хлор-5-(2-метоксипіридин-3-іл)-4-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]бензонітрил;
3-[[4-хлор-2-(5-етокси-2-фторфеніл)-5-метилфенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[[4-хлор-2-(2-метоксифеніл)-5-метилфенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[[4-хлор-2-(2-фтор-5-пропан-2-ілоксифеніл)-5-метилфенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[[4-хлор-2-[2-фтор-5-(2-метилпропокси)феніл]-5-метилфенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[[4-хлор-2-[2-метокси-5-(трифторметил)феніл]-5-метилфенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[[4-хлор-2-(2-метокси-5-пропан-2-ілфеніл)-5-метилфенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
2-хлор-5-[2-фтор-5-(морфолін-4-карбоніл)феніл]-4-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]бензонітрил;
3-[[4-хлор-2-[2-фтор-5-(піролідин-1-карбоніл)феніл]-5-метилфенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-N-циклопропіл-4-фтор-N-метилбензамід;
3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-4-фтор-N-(2-гідроксіетил)-N-метилбензамід;
4-[3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-4-фторбензоїл]-1-метилпіперазин-2-он;
3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-N-циклопентил-4-фтор-N-метилбензамід;
3-[[4-хлор-2-[2-фтор-5-(оксолан-3-ілметокси)феніл]-5-метилфенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-4-фтор-N-метил-N-(тіофен-2-ілметил)бензамід;
3-[[4-хлор-2-[2-фтор-5-(піперидин-1-карбоніл)феніл]-5-метилфенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-N-(циклопропілметил)-4-фтор-N-метилбензамід;
3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-4-фтор-N-метил-N-(піридин-2-ілметил)бензамід;
3-[[4-хлор-2-[2-фтор-5-(оксан-4-ілметокси)феніл]-5-метилфенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-4-фтор-N-(2-метоксіетил)-N-метилбензамід;
3-[[4-хлор-2-[2-фтор-5-(оксолан-2-ілметокси)феніл]-5-метилфенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
2-[3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-4-фторфенокси]-N,N-диметилацетамід;
1-[[3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-4-фторфеніл]метил]-4-метилпіперазин-2,5-діон;
7-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-6-фтор-3-метил-1,3-бензоксазол-2-он;
N-[[3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-4-фторфеніл]метил]-2-метокси-N-метилацетамід;
N-[[3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-4-фторфеніл]метил]циклопропанкарбоксамід;
N-[[3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-4-фторфеніл]метил]-N-метилциклопропанкарбоксамід;
3-[[4-хлор-2-[2-фтор-5-[(2-оксопіролідин-1-іл)метил]феніл]-5-метилфенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[[3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-4-фторфеніл]метил]-1,3-оксазолідин-2-он;
N-[[3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-4-фторфеніл]метил]-2-метоксіацетамід;
2-хлор-5-(2-фторфеніл)-4-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]бензонітрил;
2-хлор-5-(3-фторфеніл)-4-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]бензонітрил;

3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-4-(трифторметокси)бензонітрил;
2-хлор-5-[2-фтор-5-(оксолан-2-ілметокси)феніл]-4-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]бензонітрил;
2-хлор-5-(2-фтор-3-метоксифеніл)-4-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]бензонітрил;
2-хлор-5-(2-фтор-5-пропан-2-ілоксифеніл)-4-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]бензонітрил;
3-[[4-хлор-2-(2-фтор-3-метоксифеніл)-5-метилфенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
2-хлор-5-(2,3-дифторфеніл)-4-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]бензонітрил;
3-[[4-хлор-2-(5-циклопропілокси-2-фторфеніл)-5-метилфенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
2-хлор-5-(5-хлор-2-фторфеніл)-4-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]бензонітрил;
2-хлор-5-(2,5-дифторфеніл)-4-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]бензонітрил;
2-хлор-5-(5-циклопропілокси-2-фторфеніл)-4-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]бензонітрил;
2-хлор-5-[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]-4-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]бензонітрил;
3-[(4-хлор-5-метил-2-пропан-2-ілфенокси)метил]-1H-піридазин-6-он;
3-[(4-хлор-2-циклопропіл-5-метилфенокси)метил]-1H-піридазин-6-он;
3-[(4-хлор-5-фтор-2-пропан-2-ілфенокси)метил]-1H-піридазин-6-он;
3-[(5-хлор-4-метил-2-пропан-2-ілфенокси)метил]-1H-піридазин-6-он;
3-[(4-хлор-2-циклобутил-5-метилфенокси)метил]-1H-піридазин-6-он;
3-[(4-хлор-2-циклогексил-5-метилфенокси)метил]-1H-піридазин-6-он;
3-[[4-хлор-5-метил-2-(оксан-4-іл)фенокси]метил]-1H-піридазин-6-он;
3-[(2-трет-бутил-4-хлор-5-метилфенокси)метил]-1H-піридазин-6-он;
2-[5-хлор-4-метил-2-[(6-оксо-1H-піридазин-3-іл)метокси]феніл]-2-метилпропаннітрил;
3-[(2-трет-бутил-4-метилсульфонілфенокси)метил]-1H-індазол;
3-[(4-хлор-5-метил-2-пропан-2-ілфенокси)метил]-1H-індазол;
3-[(2-трет-бутил-4-хлор-5-метилфенокси)метил]-1H-піразоло[3,4-b]піридин;
5-трет-бутил-2-метил-4-(1H-піразоло[3,4-b]піридин-3-ілметокси)бензонітрил;
5-[5-хлор-4-метил-2-(1H-піразоло[3,4-b]піридин-3-ілметокси)феніл]-1,2-оксазол;
3-[(2-трет-бутил-4-хлор-5-метилфенокси)метил]-6-фтор-1H-піразоло[3,4-b]піридин;
2-[[3-[(2-трет-бутил-4-хлор-5-метилфенокси)метил]-1H-піразоло[3,4-b]піридин-6-іл]аміно]етанол;
2-[[3-[(2-трет-бутил-4-хлор-5-метилфенокси)метил]-1H-піразоло[3,4-b]піридин-6-іл]-метиламіно]етанол;
3-[(2-трет-бутил-5-метил-4-метилсульфонілфенокси)метил]-1H-піразоло[3,4-b]піридин;
3-[(2-трет-бутил-5-метил-4-метилсульфонілфенокси)метил]-1H-індазол;
2-[[3-[(2-трет-бутил-4-хлор-5-фторфенокси)метил]-1H-піразоло[3,4-b]піридин-6-іл]аміно]етанол;
3-[(2-трет-бутил-4-хлор-5-фторфенокси)метил]-6-фтор-1H-піразоло[3,4-b]піридин;
2-[[3-[(2-трет-бутил-4-хлор-5-метилфенокси)метил]-1H-піразоло[3,4-b]піридин-6-іл]оксі]етанол;
2-[[3-[(2-трет-бутил-4-хлор-5-фторфенокси)метил]-1H-піразоло[3,4-b]піридин-6-іл]-метиламіно]етанол;
3-[[3-[(2-трет-бутил-4-хлор-5-метилфенокси)метил]-1H-піразоло[3,4-b]піридин-6-іл]окси]пропан-1,2-діол;
3-[5-хлор-4-метил-2-(1H-піразоло[3,4-b]піридин-3-ілметокси)феніл]-N-(2-метоксіетил)бензамід;
[3-[5-хлор-4-метил-2-(1H-піразоло[3,4-b]піридин-3-ілметокси)феніл]феніл]-морфолін-4-ілметанон;
3-[5-хлор-4-метил-2-(1H-піразоло[3,4-b]піридин-3-ілметокси)феніл]-N,N-диметилбензамід;
3-[5-хлор-4-метил-2-(1H-піразоло[3,4-b]піридин-3-ілметокси)феніл]-N-(2-гідроксіетил)бензамід;
3-[[4-хлор-2-(2-метоксипіридин-3-іл)-5-метилфенокси]метил]-1H-піразоло[3,4-b]піридин;
3-[5-хлор-4-метил-2-(1H-піразоло[3,4-b]піридин-3-ілметокси)феніл]-4-фтор-N,N-диметилбензамід;
[3-[5-хлор-4-метил-2-(1H-піразоло[3,4-b]піридин-3-ілметокси)феніл]-4-фторфеніл]-морфолін-4-ілметанон;
3-[(2-трет-бутил-4-хлор-5-метилфенокси)метил]-1H-піразоло[4,3-b]піридин;
3-[5-хлор-4-метил-2-(1H-піразоло[4,3-b]піридин-3-ілметокси)феніл]-N,N-диметилбензамід;
3-[(2-трет-бутил-4-хлор-5-фторфенокси)метил]-1H-піразоло[4,3-b]піридин;
2-[[3-[(2-трет-бутил-4-хлор-5-метилфенокси)метил]-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-6-іл]-метиламіно]етанол;

3-[[3-[(2-трет-бутил-4-хлор-5-метилфенокси)метил]-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-6-іл]-метиламіно]пропан-1,2-діол;
3-[5-хлор-4-метил-2-(1H-піразоло[4,3-b]піридин-3-ілметокси)феніл]-4-фтор-N,N-диметилбензамід;
1-[3-[(2-трет-бутил-4-хлор-5-метилфенокси)метил]-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-6-іл]азетидин-3-ол;
2-[[3-[(2-трет-бутил-4-хлор-5-метилфенокси)метил]-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-6-іл]аміно]етанол;
2-[[3-[(2-трет-бутил-4-хлор-5-метилфенокси)метил]-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-6-іл]окси]етанол;
5-трет-бутил-4-[[6-(3-гідроксіазетидин-1-іл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-3-іл]метокси]-2-метилбензонітрил;
5-трет-бутил-4-[[6-[2-гідроксіетил(метил)аміно]-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-3-іл]метокси]-2-метилбензонітрил;
3-[[3-[(2-трет-бутил-4-хлор-5-метилфенокси)метил]-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-6-іл]окси]пропан-1,2-діол;
5-трет-бутил-4-[[6-(2-гідроксіетиламіно)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-3-іл]метокси]-2-метилбензонітрил;
5-трет-бутил-4-[[6-[2,3-дигідроксипропіл(метил)аміно]-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-3-іл]метокси]-2-метилбензонітрил;
5-трет-бутил-4-[[6-(2,3-дигідроксипропокси)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-3-іл]метокси]-2-метилбензонітрил;
5-трет-бутил-4-[[6-(2-гідроксіетокси)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-3-іл]метокси]-2-метилбензонітрил;
4-[3-[5-хлор-4-метил-2-(1H-піразоло[3,4-b]піридин-3-ілметокси)феніл]-4-фторбензоїл]-1-метилпіперазин-2-он;
3-[5-хлор-4-метил-2-(1H-піразоло[3,4-b]піридин-3-ілметокси)феніл]-4-фтор-N-(2-метоксіетил)-N-метилбензамід;
4-[3-[5-хлор-2-(1H-індазол-3-ілметокси)-4-метилфеніл]-4-фторбензоїл]-1-метилпіперазин-2-он;
[3-[5-хлор-4-метил-2-(1H-піразоло[3,4-b]піридин-3-ілметокси)феніл]-4-фторфеніл]-піролідин-1-ілметанон;
2-хлор-5-[2-фтор-5-(піролідин-1-карбоніл)феніл]-4-(1H-піразоло[3,4-b]піридин-3-ілметокси)бензонітрил;
4-[3-[5-хлор-4-метил-2-(1H-піразоло[3,4-c]піридин-3-ілметокси)феніл]-4-фторбензоїл]-1-метилпіперазин-2-он;
3-[(2-трет-бутил-4-метилсульфонілфенокси)метил]-1H-піразоло[3,4-b]піридин;
3-[5-хлор-4-метил-2-(1H-піразоло[3,4-c]піридин-3-ілметокси)феніл]-4-фтор-N-(2-метоксіетил)-N-метилбензамід;
3-[[4-хлор-2-(2-метоксипіридин-3-іл)-5-метилфенокси]метил]-1H-піразоло[3,4-c]піридин;
4-трет-бутил-2-метил-5-(1H-піразоло[3,4-b]піридин-3-ілметокси)бензонітрил;
4-трет-бутил-2-метил-5-(1H-піразоло[3,4-c]піридин-3-ілметокси)бензонітрил;
трет-бутил-3-((2-трет-бутил-4-хлор-5-метилфенокси)метил)-6,7-дигідро-1H-піразоло[4,3-c]піридин-5(4H)-карбоксилат;
1-(3-((2-трет-бутил-4-хлор-5-метилфенокси)метил)-6,7-дигідро-1H-піразоло[4,3-c]піридин-5(4H)-іл)етанон;
1-(3-((2-трет-бутил-4-хлор-5-метилфенокси)метил)-6,7-дигідро-1H-піразоло[4,3-c]піридин-5(4H)-іл)-2-метоксіетанон;
3-((2-трет-бутил-4-хлор-5-метилфенокси)метил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-піразоло[3,4-c]піридин;
1-(3-((2-трет-бутил-4-хлор-5-метилфенокси)метил)-4,5-дигідро-1H-піразоло[3,4-c]піридин-6(7H)-іл)етанон;
1-(3-((2-трет-бутил-4-хлор-5-метилфенокси)метил)-4,5-дигідро-1H-піразоло[3,4-c]піридин-6(7H)-іл)-2-метоксіетанон;
3-((4-хлор-2-(2-метоксипіридин-3-іл)-5-метилфенокси)метил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-піразоло[3,4-c]піридин;
1-(3-((4-хлор-2-(2-метоксипіридин-3-іл)-5-метилфенокси)метил)-4,5-дигідро-1H-піразоло[3,4-c]піридин-6(7H)-іл)етанон;
3-((2-трет-бутил-4-хлор-5-метилфенокси)метил)-1H-піразол;
4-((1H-піразол-3-іл)метокси)-5-трет-бутил-2-метилбензонітрил;
метил-3-((2-(трет-бутил)-4-хлор-5-метилфенокси)метил)-1H-піразол-5-карбоксилат;
(3-((2-(трет-бутил)-4-хлор-5-метилфенокси)метил)-1H-піразол-5-іл)(піролідин-1-іл)метанон;
3-((2-(трет-бутил)-4-хлор-5-метилфенокси)метил)-N,N-диметил-1H-піразол-5-карбоксамід

та їх фармацевтично прийнятні солі.

37. Сполука за будь-яким з пп. 1-36, вибрана з наступних:
3-[(2-трет-бутил-4-хлор-5-метилфенокси)метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[(2-трет-бутил-4-хлор-5-фторфенокси)метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-трет-бутил-4-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]бензонітрил;
5-трет-бутил-2-метил-4-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]бензонітрил;
4-трет-бутил-2-метил-5-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]бензонітрил;
3-[(4-хлор-2-циклогексил-5-метилфенокси)метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
5-трет-бутил-2-метил-4-[(5-оксо-4-пропан-2-іл-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]бензонітрил;
3-[(4-хлор-5-метил-2-пропан-2-ілфенокси)метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[(4-хлор-2-циклобутил-5-метилфенокси)метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[[4-хлор-5-метил-2-[3-(морфолін-4-карбоніл)феніл]фенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[[4-хлор-5-метил-2-(1,2-оксазол-5-іл)фенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
2-хлор-4-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]-5-фенілбензонітрил;
2-хлор-4-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]-5-[3-(1H-піразол-3-іл)феніл]бензонітрил;
2-хлор-5-[3-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)феніл]-4-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]бензонітрил;
3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-4-фтор-N,N-диметилбензамід;
3-[[4-хлор-2-(2-метоксипіридин-3-іл)-5-метилфенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[[4-хлор-2-(2-фтор-5-пропан-2-ілоксифеніл)-5-метилфенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
3-[[4-хлор-2-[2-фтор-5-(піролідин-1-карбоніл)феніл]-5-метилфенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
4-[3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-4-фторбензоїл]-1-метилпіперазин-2-он;
3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-4-фтор-N-(2-метоксіетил)-N-метилбензамід;
3-[[4-хлор-2-[2-фтор-5-(оксолан-2-ілметокси)феніл]-5-метилфенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
2-[3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-4-фторфенокси]-N,N-диметилацетамід;
N-[[3-[5-хлор-4-метил-2-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]-4-фторфеніл]метил]-2-метокси-N-метилацетамід;
2-хлор-5-(2-фторфеніл)-4-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]бензонітрил;
2-хлор-5-(2-фтор-3-метоксифеніл)-4-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]бензонітрил;
2-хлор-5-(2-фтор-5-пропан-2-ілоксифеніл)-4-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]бензонітрил;
3-[[4-хлор-2-(5-циклопропілокси-2-фторфеніл)-5-метилфенокси]метил]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5-он;
2-хлор-5-(5-циклопропілокси-2-фторфеніл)-4-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]бензонітрил;
5-трет-бутил-2-метил-4-(1H-піразоло[3,4-b]піридин-3-ілметокси)бензонітрил;
2-[[3-[(2-трет-бутил-4-хлор-5-метилфенокси)метил]-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-6-іл]-метиламіно]етанол;
2-[[3-[(2-трет-бутил-4-хлор-5-метилфенокси)метил]-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-6-іл]оксі]етанол;
2-хлор-5-[2-фтор-5-(піролідин-1-карбоніл)феніл]-4-(1H-піразоло[3,4-b]піридин-3-ілметокси)бензонітрил;
3-[5-хлор-4-метил-2-(1H-піразоло[3,4-c]піридин-3-ілметокси)феніл]-4-фтор-N-(2-метоксіетил)-N-метилбензамід

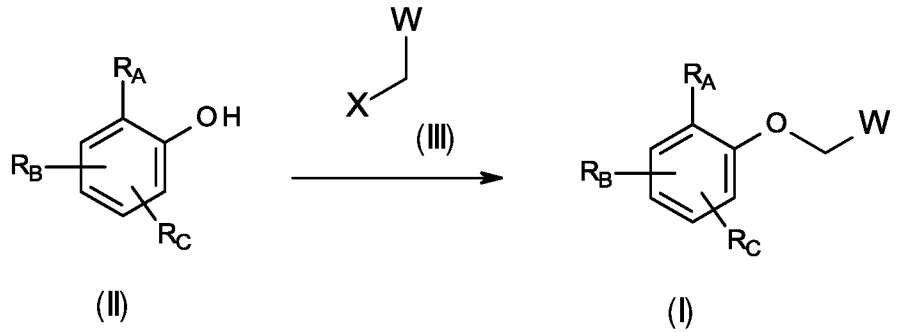
та їх фармацевтично прийнятні солі.

38. Сполука за будь-яким з пп. 1-35, вибрана з наступних:
4-[(2-трет-бутил-4-хлор-5-метилфенокси)метил]-2H-триазол;
3-[(2-трет-бутил-4-хлор-5-метилфенокси)метил]-5-феніл-1H-піразол і
5-трет-бутил-2-метил-4-[(5-феніл-1H-піразол-3-іл)метокси]бензонітрил.

39. Сполука за будь-яким з пп. 1-35, вибрана з наступних:
5-трет-бутил-2-метил-4-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]бензонітрил;

5-трет-бутил-2-хлор-4-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]бензонітрил і
5-трет-бутил-2-фтор-4-[(4-метил-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]бензонітрил.

40. Спосіб одержання сполуки за будь-яким з пп. 1-39, за яким проводять взаємодію сполуки формули (II) в присутності сполуки формули (III), де R_A, R_B, R_C і W є такими, як визначено в будь-якому з пп. 1-33, і X являє собою галоген, мезилат або тозилат:



(II) (I)

41. Сполука за будь-яким з пп. 1-39 для застосування як терапевтично активної речовини.

42. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким з пп. 1-39 і терапевтично інертний носій.

43. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-39 для лікування або профілактики очних захворювань.

44. Сполука за будь-яким з пп. 1-39 для лікування або профілактики очних захворювань.

45. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-39 для одержання лікарського засобу для лікування або профілактики очних захворювань.

46. Спосіб лікування або профілактики очних захворювань, за яким вводять ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-39.

Комп'ютерна верстка О. Гергіль

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601